

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

【公報種別】

再公表特許(A1)

(11)【国際公開番号】

WO01/068585

【発行日】

平成15年8月5日(2003. 8. 5)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

[Kind of Document]

Japanese Republished Patent Publication (A1 )

(11) [International Publication Number]

WO 01/068585

[Publication Date]

Heisei 15 year August 5 day (2003.8 . 5)

## International Filing

(11)【国際公開番号】

WO01/068585

(21)【国際出願番号】

PCT/JP01/01993

(22)【国際出願日】

平成13年3月13日(2001. 3. 13)

(43)【国際公開日】

平成13年9月20日(2001. 9. 20)

(81)【指定国】

EP (AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE  
IT LU MC NL PT SE TR ) OA (BF BJ CF CG  
CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG )  
AP (GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG  
ZW ) UA (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM )  
AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH  
CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GD GE GH  
GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC  
LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW  
MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL  
TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

(11) [International Publication Number]

WO 01/068585

(21) [International Application Number]

PCT/JP01/01993

(22) [International Application Date]

Heisei 13 year March 13 days (2001.3 . 13)

(43) [International Publication Date]

Heisei 13 year September 20 day (2001.9 . 20)

(81) [Designated States]

EP (AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC  
NL PT SE TR ) OA (BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML  
MR NE SN TD TG ) AP (GH GM KE LS MW MZ SD SL  
SZ TZ UG ZW ) UA (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM )  
AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ  
DE DK EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP  
KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN  
MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM  
TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

## Technical

(54)【発明の名称】

新規アミド化合物

(51)【国際特許分類第7版】

C07C257/18

A61K 31/167

31/353

(54) [Title of Invention]

NOVEL AMIDE COMPOUND

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

C07C257/18

A61K 31/167

31/353

31/381	31/381
31/404	31/404
31/405	31/405
31/415	31/415
31/4164	31/4164
31/4178	31/4178
31/4184	31/4184
31/4196	31/4196
31/42	31/42
31/421	31/421
31/423	31/423
31/426	31/426
31/428	31/428
31/433	31/433
31/44	31/44
31/4402	31/4402
31/4409	31/4409
31/4425	31/4425
31/4427	31/4427
31/4439	31/4439
31/444	31/444
31/47	31/47
31/495	31/495
31/496	31/496
31/497	31/497
31/50	31/50
31/505	31/505
31/506	31/506
31/53	31/53
31/5377	31/5377
A61P 3/00	A61P 3/00
3/04	3/04
19/00	19/00
25/06	25/06
25/18	25/18

25/20	25/20
25/22	25/22
25/24	25/24
25/28	25/28
25/30	25/30
25/32	25/32
25/34	25/34
43/00 113	43/00113
C07C257/20	C07C257/20
C07D209/08	C07D209/08
209/18	209/18
213/30	213/30
213/56	213/56
213/65	213/65
213/74	213/74
213/75	213/75
213/82	213/82
213/89	213/89
215/38	215/38
231/12	231/12
233/64 105	233/64105
235/14	235/14
235/30	235/30
237/20	237/20
239/26	239/26
249/08 527	249/08527
249/14 502	249/14502
253/06	253/06
261/14	261/14
261/20	261/20
263/32	263/32
277/28	277/28
277/42	277/42
277/82	277/82
285/135	285/135

295/18	295/18
311/22	311/22
333/36	333/36
401/04	401/04
401/06	401/06
401/12	401/12
401/14	401/14
403/12	403/12
405/12	405/12
405/14	405/14
409/12	409/12
409/14	409/14
【FI】	[FI]
C07C257/18	C07C257/18
A61K 31/167	A61K 31/167
31/353	31/353
31/381	31/381
31/404	31/404
31/405	31/405
31/415	31/415
31/4164	31/4164
31/4178	31/4178
31/4184	31/4184
31/4196	31/4196
31/42	31/42
31/421	31/421
31/423	31/423
31/426	31/426
31/428	31/428
31/433	31/433
31/44	31/44
31/4402	31/4402
31/4409	31/4409
31/4425	31/4425
31/4427	31/4427

31/4439	31/4439
31/444	31/444
31/47	31/47
31/495	31/495
31/496	31/496
31/497	31/497
31/50	31/50
31/505	31/505
31/506	31/506
31/53	31/53
31/5377	31/5377
A61P 3/00	A61P 3/00
3/04	3/04
19/00	19/00
25/06	25/06
25/18	25/18
25/20	25/20
25/22	25/22
25/24	25/24
25/28	25/28
25/30	25/30
25/32	25/32
25/34	25/34
43/00 113	43/00113
C07C257/20	C07C257/20
C07D209/08	C07D209/08
209/18	209/18
213/30	213/30
213/56	213/56
213/65	213/65
213/74	213/74
213/75	213/75
213/82	213/82
213/89	213/89
215/38	215/38

231/12 E	231/12 E
233/64 105	233/64105
235/14	235/14
235/30 A	235/30 A
237/20	237/20
239/26	239/26
249/08 527	249/08527
249/14 502	249/14502
253/06 D	253/06 D
261/14	261/14
261/20	261/20
263/32	263/32
277/28	277/28
277/42	277/42
277/82	277/82
295/18 A	295/18 A
311/22	311/22
333/36	333/36
401/04	401/04
401/06	401/06
401/12	401/12
401/14	401/14
403/12	403/12
405/12	405/12
405/14	405/14
409/12	409/12
409/14	409/14
285/12 E	285/12 E
【全頁數】	[Number of Pages in Document]
197	197

**Filing**

【審查請求】	[Request for Examination]
未請求	Unrequested
【予備審查請求】	[Provisional Request for Examination]
有	Possession

## 【出願番号】

特願2001-567683(P2001-567683)

## (22)【国際出願日】

平成13年3月13日(2001. 3. 13)

## Foreign Priority

## (31)【優先権主張番号】

特願2000-70127(P2000-70127)

## (32)【優先日】

平成12年3月14日(2000. 3. 14)

## (33)【優先権主張国】

日本(JP)

## (31)【優先権主張番号】

特願2000-305947(P2000-305947)

## (32)【優先日】

平成12年10月5日(2000. 10. 5)

## (33)【優先権主張国】

日本(JP)

## Parties

## Applicants

## (71)【出願人】

## 【氏名又は名称】

藤沢薬品工業株式会社

## 【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

## Inventors

## (72)【発明者】

## 【氏名】

山田 明

## 【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤  
沢薬品工業株式会社内

## (72)【発明者】

## 【氏名】

富島 昌紀

## 【住所又は居所】

## [Domestic Application Number]

Japan Patent Application 2001 - 567683 (P2001 - 567683 )

## (22) [International Application Date]

Heisei 13 year March 13 days (2001.3 . 13)

## (31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application 2000 - 70127 (P2000 - 70127 )

## (32) [Priority Date]

2000 March 14 days (2000.3 . 14)

## (33) [Priority Country]

Japan (JP )

## (31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application 2000 - 305947 (P2000 - 305947 )

## (32) [Priority Date]

2000 October 5 days (2000.10 . 5)

## (33) [Priority Country]

Japan (JP )

## (71) [Applicant]

## [Name]

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DB  
69-055-6162 )

## [Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 3-4-7

## (72) [Inventor]

## [Name]

Yamada discernment

## [Address]

Inside of Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho  
3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162 )

## (72) [Inventor]

## [Name]

Masanori Tomishima

## [Address]

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤  
沢薬品工業株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

林田 久

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤  
沢薬品工業株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

今西 正史

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤  
沢薬品工業株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

スピアース グレン ダブリュー.

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤  
沢薬品工業株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

伊藤 清隆

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤  
沢薬品工業株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

高橋 史江

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤  
沢薬品工業株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

三宅 宏

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤  
沢薬品工業株式会社内

Inside of Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho  
3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162 )

(72) [Inventor]

[Name]

Hayashida Hisashi

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho  
3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162 )

(72) [Inventor]

[Name]

Imanishi Masashi

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho  
3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162 )

(72) [Inventor]

[Name]

ス Piaー ス grain W.

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho  
3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162 )

(72) [Inventor]

[Name]

Ito Kiyotaka

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho  
3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162 )

(72) [Inventor]

[Name]

Takahashi Fumie

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho  
3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162 )

(72) [Inventor]

[Name]

Miyake Hiroshi

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho  
3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162 )



沢薬品工業株式会社内

3-4-7 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-6162)

## Agents

(74)【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【弁理士】

[Patent Attorney]

【氏名又は名称】

[Name]

▲吉▼川 俊雄

Kikawa Toshio

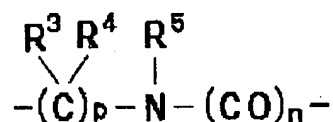
## Abstract

(57)【要約】

(57) [Abstract]

一般式(I): $R^1-A-X-NHCO-Y-R^2$ (式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、 $R^2$ は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、Aは式: $-(CH_2)_t-(O)_m-$ 又は)

General Formula (I): $R^1-A-X-NHCO-Y-R^2$  (In Formula, as for  $R^1$  as for optionally substituted heterocyclic group、 or optionally substituted phenyl group、  $R^2$  as for optionally substituted condensation phenyl group、 optionally substituted phenyl group、 or optionally substituted thienyl group、 A type: $-(CH_2)_t-(O)_m-$  or )



(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、 $R^5$  は水素、又は低級アルキル基、 $t$  は 0、1 又は 2、 $p$ 、 $m$  および  $n$  はそれぞれ 0 又は 1 を意味する)で示される基、Xは置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、Yは結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)で示される化合物およびその塩。

As for group、X which is shown with (In Formula,  $R^3$  and  $R^4$  hydrogen、 or becomingsimultaneous, form imino group、 as for  $R^5$  as for hydrogen、 or the lower alkyl group、  $t$  as for 0 and 1 or 2、  $p$ 、  $m$  and  $n$  0 or 1 are meant respectively. ) as for optionally substituted phenylene group、 or the optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group、 Y it is a connection、 a lower alkylene group or a lower alkenylene group. ) With compound and its salt. which are shown

## Claims

【特許請求の範囲】

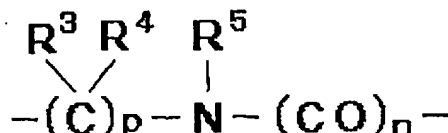
[Claim(s)]

【請求項 1】

[Claim 1]

一般式(I): $R^1-A-X-NHCO-Y-R^2$ (式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、 $R^2$ は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、Aは式: $-(CH_2)_t-(O)_m-$ 又は)

General Formula (I): $R^1-A-X-NHCO-Y-R^2$  (In Formula, as for  $R^1$  as for optionally substituted heterocyclic group、 or optionally substituted phenyl group、  $R^2$  as for optionally substituted condensation phenyl group、 optionally substituted phenyl group、 or optionally substituted thienyl group、 A type: $-(CH_2)_t-(O)_m-$  or )



(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、 $R^5$  は水素、又は低級アルキル基、 $t$  は 0、1 又は 2、 $p$ 、 $m$  および  $n$  はそれぞれ

group、 which is shown with (In Formula,  $R^3$  and  $R^4$  hydrogen、 or becomingsimultaneous, form imino group、 as for  $R^5$  as for water cord、 or lower alkyl group、  $t$  as for 0 and 1

れ 0 又は 1 を意味する)で示される基、

X は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、

Y は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)

で示される化合物およびその塩。

【請求項 2】

R<sup>1</sup> がイミダゾリル;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するイミダゾリル;

1 乃至 3 個の低級アルカノイル基を有するイミダゾリル;

1 乃至 3 個のハロゲンおよび/又は(低級)アルキル基を有するイミダゾリル;ピリジル;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するピリジル;

1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を有するピリジル;

1 乃至 3 個のハロゲンを有するピリジル;

1 乃至 3 個のハロゲンおよび/又はトリハロ(低級)アルキル基を有するピリジル;

フェニル基;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するフェニル基;

1 乃至 3 個の低級アルキルアミノ基を有するフェニル基;

1 乃至 3 個の低級アルカノイルアミノ基を有するフェニル基;

1 乃至 3 個の低級アルキルスルホニルアミノ基を有するフェニル基;

1 乃至 3 個のハロゲンを有するフェニル基;

1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を有するフェニル基;

1 乃至 3 個のハロゲンおよび/又は低級アルコキシ基を有するフェニル基;

窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和複素単環基を有するフェニル基;

硫黄原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む不飽和複素単環基を有するフェニル基;

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3

or 2, p, m and n 0 or 1 are meant respectively. )

As for X optionally substituted phenylene group, or optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group,

Y is connection, lower alkylene group or lower alkenylene group. )

So compound and its salt. which are shown

[Claim 2]

R<sup>1</sup> imidazolyl;

imidazolyl; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

imidazolyl; which possesses lower alkanoyl group of 1 to 3

imidazolyl; pyridyl; which possesses halogen and/or (lower) alkyl group of 1 to 3

pyridyl; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

pyridyl; which possesses lower alkoxy group of 1 to 3

pyridyl; which possesses halogen of 1 to 3

pyridyl; which possesses halogen and/or trihalo (lower) alkyl group of 1 to 3

phenyl group;

phenyl group; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

phenyl group; which possesses lower alkyl amino group of 1 to 3

phenyl group; which possesses lower alkanoyl amino group of 1 to 3

phenyl group; which possesses lower alkyl sulfonyl amino group of 1 to 3

phenyl group; which possesses halogen of 1 to 3

phenyl group; which possesses lower alkoxy group of 1 to 3

phenyl group; which possesses halogen and/or lower alkoxy group of 1 to 3

phenyl group; which possesses unsaturated complex single ring basis which includes nitrogen atom 1 to 4

sulfur atom 1 or 2 and phenyl group; which possesses unsaturated complex single ring basis which includes nitrogen atom 1 to 3

oxygen atom 1 or 2 and phenyl group; which possesses

個を含む不飽和複素単環基を有するフェニル基;

オキシドピリジルオキシを有するフェニル基;

オキソクロメン;

ピペラジニル;

トリアゾリル;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するトリアゾリル;

1 乃至 3 個のチオキソ基および/又は低級アルキル基を有するトリアゾリル;

窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和複素単環基を有するトリアゾリル;

ピリミジニル;

ピラジニル;

キノリニル

イソキノリニル;

チエニル;

1 乃至 3 個のハロゲンを有するチアゾリル;

ベンゾチアゾリル;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するイソオキサゾリル;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するトリアジニル;

1 乃至 3 個のハロゲンを有するピリダジニル;

チアジアゾリル;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するベンズイミダゾリル;

1 乃至 3 個のハロゲンを有するベンゾイミダゾリル;

1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を有するベンズイミダゾリル;

ベンゾイソオキサゾリル;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するインドリル;

であり、

R<sup>2</sup> がフルオレニル;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するインドリル;

フェニル基;

unsaturated complex single ring basis which includes nitrogen atom 1 to 3

phenyl group; which possesses oxide pyridyloxy

oxo chromene;

piperazinyl;

triazolyl;

triazolyl; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

triazolyl; which possesses thioxo basic and/or lower alkyl group of 1 to 3

triazolyl; which possesses unsaturated complex single ring basis which includes nitrogen atom 1 to 4

pyrimidinyl;

pyrazinyl;

quinolinyl

isoquinolinyl;

thienyl;

thiazolyl; which possesses halogen of 1 to 3

benzo thiazolyl;

isooxazolyl; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

triazinyl; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

pyridazinyl; which possesses halogen of 1 to 3

thiadiazolyl;

benzimidazolyl; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

benzoimidazolyl; which possesses halogen of 1 to 3

benzimidazolyl; which possesses lower alkoxy group of 1 to 3

benzo isooxazolyl;

indolyl; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

So,

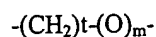
R<sup>2</sup> fluorenyl;

indolyl; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

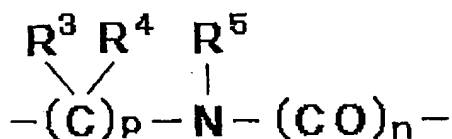
phenyl group;

1 乃至 3 個のハロゲンを有するフェニル基;	phenyl group; which possesses halogen of 1 to 3
1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses lower alkyl group of 1 to 3
1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses lower alkoxy group of 1 to 3
1 乃至 3 個のトリハロ(低級)アルキル基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses trihalo (lower ) alkyl group of 1 to 3
1 乃至 3 個のシアノ基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses cyano group of 1 to 3
ハロフェニル基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses halophenyl group
フェニル基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses phenyl group
フェニルサルファニル基;	phenyl sulfanyl basis;
低級アルキルフェニル基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses lower alkylphenyl group
チエニル基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses thienyl group
ハロチエニル基を有するフェニル基;	phenyl group; which possesses halo- thienyl group
ピリジル;	pyridyl;
フェニル基を有するチエニル基;	thienyl group; which possesses phenyl group
カルバゾリル;	carbozoly;
1 乃至 3 個のハロゲンを有するカルバゾリル;	carbozoly; which possesses halogen of 1 to 3
1 乃至 3 個のトリハロ(低級)アルキル基および/又は低級アルキル基を有するカルバゾリル;	carbozoly; which possesses trihalo (lower ) alkyl group and/or lower alkyl group of 1 to 3
ナフチル;	naphthyl;
2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピニル;	2 and 3 -dihydro benzo [b ] オキセピニ jp11;
1 乃至 3 個の低級アルキル基を有する 2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピニル;	2 and 3 -dihydro benzo where it possesses lower alkyl group of 1 to 3 [b ]オキセピニ jp11;
1 乃至 3 個のハロゲンを有する 2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピニル;	2 and 3 -dihydro benzo where it possesses halogen of 1 to 3 [b ]オキセピニ jp11;
1 乃至 3 個の低級アルカンスルホニル基を有する 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピニル;	2 and 3 -dihydro-benzo where it possesses lower alkane sulfonyl group of 1 to 3 [b ]オキセピニ jp11;
1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を有する 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピニル;	2 and 3 -dihydro-benzo where it possesses lower alkoxy group of 1 to 3 [b ]オキセピニ jp11;
ジオキソ基を有する 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チエピニル;	2 and 3 -dihydro-benzo where it possesses di oxo group [b ] jp8 epitaxy Ni jp11;
8,9-ジヒドロ-ベンゾシクロヘプタン;	8 and 9 -dihydro-benzo cycloheptane;
1 乃至 3 個のハロゲンを有するクロメン;	chromene; which possesses halogen of 1 to 3
インドリル;	indolyl;
1 乃至 3 個のトリハロ(低級)アルキル基および/又は低級アルキル基を有するインドリル;	indolyl; which possesses trihalo (lower ) alkyl group and/or lower alkyl group of 1 to 3
であり、	So,

A が式:



又は



(式中、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、R<sup>5</sup> は水素、又は低級アルキル基、t は 0, 1 又は 2、p、m および n はそれぞれ 0 又は 1 を意味する) で示される基、

X がフェニレン基;

1 乃至 3 個のハロゲンを含むフェニレン基;

1 乃至 3 個のシアノ基を含むフェニレン基;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を含むフェニレン基;

1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を含むフェニレン基;

1 乃至 3 個の低級アルキルスルホニルアミノ基を含むフェニレン基;

1 乃至 3 個のハロゲンおよび/又は低級アルコキシ基を含むフェニレン基;

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む飽和複素単環基を含むフェニレン基;

ピリジニレン;

1 乃至 3 個のハロゲンを含むピリジニレン;

1 乃至 3 個のトリハロ(低級)アルキル基を含むピリジニレン;

1 乃至 3 個の低級アルキル基を含むピリジニレン;

窒素原子 1 乃至 4 個を含む飽和複素単環基を含むピリジニレン;

窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和複素単環基を含むピペラジニレン;

ピリミジニレン;

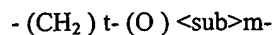
イソインドリニレン;

であり、

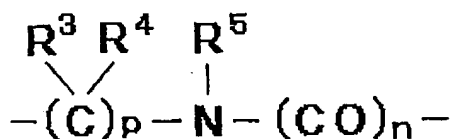
Y が、ビニレン;

1-プロペニレン;

A formula:



Or



group, which is shown with (In Formula, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> hydrogen, or becoming simultaneous, form imino group, as for R<sup>5</sup> as for hydrogen, or the lower alkyl group, t as for 0 and 1 or 2, p, m and n 0 or 1 are meant respectively.)

X phenylene group;

phenylene group; which possesses halogen of 1 to 3

phenylene group; which possesses cyano group of 1 to 3

phenylene group; which possesses lower alkyl group of 1 to 3

phenylene group; which possesses lower alkoxy group of 1 to 3

phenylene group; which possesses lower alkyl sulfonyl amino group of 1 to 3

phenylene group; which possesses halogen and/or lower alkoxy group of 1 to 3

oxygen atom 1 or 2 and phenylene group; which possesses saturated heterocyclic single ring which includes the nitrogen atom 1 to 3

p<sub>9</sub> di Ni ream;p<sub>9</sub> di Ni ream which possesses halogen of 1 to 3;p<sub>9</sub> di Ni ream which possesses trihalo (lower) alkyl group of 1 to 3;p<sub>9</sub> di Ni ream which possesses lower alkyl group of 1 to 3;p<sub>9</sub> di Ni ream which possesses saturated heterocyclic single ring which includes the nitrogen atom 1 to 4;p<sub>9</sub> di Ni ream which possesses unsaturated complex single ring basis which includes nitrogen atom 1 to 4;p<sub>9</sub> di Ni ream;

iso indol Ni ream;

So,

Y, vinylene;

1-propenylene;

メチレン;

エチレン;

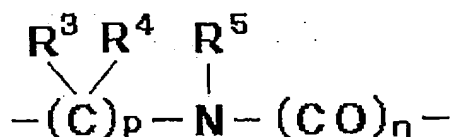
である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

一般式(I):



(式中、 $R^1$  はフェニル基、 $R^2$  はトリハロ(低級)アルキル基を有するフェニル基、A は式:)



で示される基であり、 $R^3$  および  $R^4$  は一緒になってイミノ基を形成、 $R^5$  は水素、p は 1、n は 0、

X はハロゲンおよび低級アルコキシ基を有するフェニレン基、Y はビニレンである)

で示される化合物およびその塩。

【請求項 4】

一般式(I):



(式中、 $R^1$  は 1 乃至 3 個の低級アルキル基を有する窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和複素単環基、 $R^2$  は 1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するインドリル、A は結合、X は 1 乃至 3 個のハロゲンを有するフェニレン基、Y は結合である)

で示される化合物およびその塩。

【請求項 5】

$R^1$  が 4,5-ジ(低級アルキル)イミダゾリル基、

$R^2$  が 2,3-ジ(低級アルキル)インドリル基、

X が 1 個のハロゲンを有するフェニレン基である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

一般式(I):



(式中、 $R^1$  は 1 乃至 3 個の低級アルキル基を有する窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和複素単環基、 $R^2$  はカルバゾリル、A は結合、X は 1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するフェニレン基、Y は結合である)

methylene;

ethylene;

So compound. which is stated in Claim 1 which is

[Claim 3]

General Formula (I):



(In Formula, as for  $R^1$  as for phenyl group,  $R^2$  as for phenyl group, A which possesses trihalo (lower) alkyl group formula: )

So with group which is shown,  $R^3$  and  $R^4$  becoming simultaneous, to form imino group, as for  $R^5$  as for hydrogen, p 1, as for n 0,

As for X as for phenylene group, Y which possesses halogen and the lower alkoxy group it is a vinylene. )

So compound and its salt. which are shown

[Claim 4]

General Formula (I):



(In Formula, as for  $R^1$  unsaturated complex single ring basis which includes nitrogen atom 1 to 4 which possesses lower alkyl group of 1 to 3, as for  $R^2$  as for indolyl, A which possesses lower alkyl group of 1 to 3 as for connection and X as for phenylene group, Y which possesses halogen of 1 to 3 it is a connection. )

So compound and its salt. which are shown

[Claim 5]

$R^1$  4 and 5 -di (lower alkyl) imidazolyl group,

$R^2$  2 and 3 -di (lower alkyl) indolyl group,

compound. which is stated in Claim 4 which is a phenylene group where the X has halogen of 1

[Claim 6]

General Formula (I):



(In Formula, as for  $R^1$  unsaturated complex single ring basis which includes nitrogen atom 1 to 4 which possesses lower alkyl group of 1 to 3, as for  $R^2$  as for carbozoyl, A as

至 3 個の低級アルコキシ基を有するフェニレン基、Y は結合である)

で示される化合物およびその塩。

【請求項 7】

R<sup>1</sup> が 4,5-ジ(低級アルキル)イミダゾリル基、

X が 1 個の低級アルコキシ基を有するフェニレン基である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

一般式:



で示される化合物又はその塩を、

一般式:



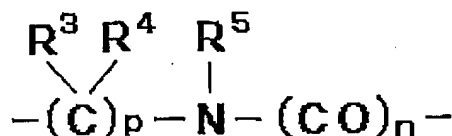
で示される化合物又はその塩と反応させアミド化反応に付することにより

一般式:



で示される化合物又はその塩を製造する方法

(式中、R<sup>1</sup> は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、R<sup>2</sup> は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、A は式:  $-(CH_2)_t-(O)_m-$  又は



(式中、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、R<sup>5</sup> は水素、又は低級アルキル基、t は 0,1 又は 2、p、m および n はそれぞれ 0 又は 1 を意味する)で示される基、

X は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、

Y は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)。

【請求項 9】

一般式:

for connection and X as for the phenylene group, Y which possesses lower alkoxy group of 1 to 3 it is a connection. )

So compound and its salt. which are shown

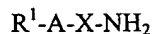
[Claim 7]

R<sup>1</sup> 4 and 5 -di (lower alkyl ) imidazolyl group、

compound. which is stated in Claim 6 which is a phenylene group where the X has lower alkoxy group of 1

[Claim 8]

General Formula:



So compound or its salt which is shown,

General Formula:



So reacting with compound or its salt which is shown, in attaching on amidation reaction to depend

General Formula:



So method which produces compound or its salt which is shown

(In Formula, as for R<sup>1</sup> as for optionally substituted heterocyclic group、 or optionally substituted phenyl group、 R<sup>2</sup> as for optionally substituted condensation phenyl group、 optionally substituted phenyl group、 or optionally substituted thienyl group、 A type:  $-(CH_2)_t-(O)_{<sub>m>}-$  or )

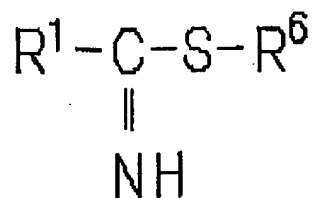
group、 which is shown with (In Formula, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> hydrogen、 or becoming simultaneous, form imino group, as for R<sup>5</sup> as for hydrogen、 or the lower alkyl group、 t as for 0 and 1 or 2、 p、 m and n 0 or 1 are meant respectively. )

As for X optionally substituted phenylene group、 or optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group、

Y is connection, lower alkylene group or lower alkenylene group. ).

[Claim 9]

General Formula:



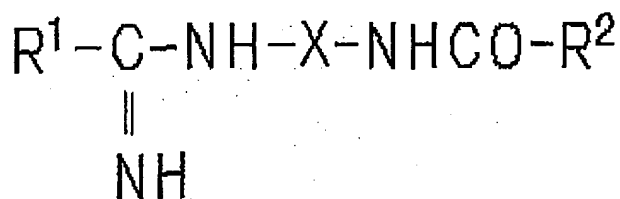
で示される化合物又はその塩を、

一般式:



で示される化合物又はその塩と反応させ縮合反応に付することにより

一般式:



で示される化合物又はその塩を製造する方法

(式中、 $R^1$  は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、 $R^2$  は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、 $X$  は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、 $Y$  は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、 $R^6$  は低級アルキル基である)。

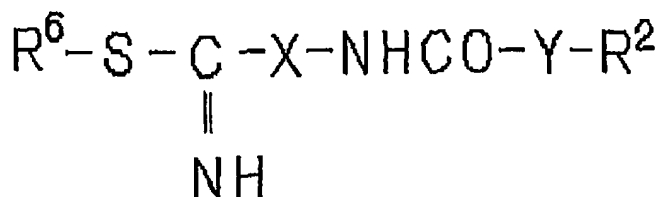
【請求項 10】

一般式:



で示される化合物又はその塩を、

一般式:



で示される化合物又はその塩と反応させアミド化反応に付することにより

So compound or its salt which is shown,

General Formula:



So reacting with compound or its salt which is shown, in attaching on condensation reaction to depend

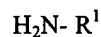
General Formula:

So method which produces compound or its salt which is shown

(In Formula, as for  $R^1$  as for optionally substituted heterocyclic group, or optionally substituted phenyl group,  $R^2$  as for optionally substituted condensation phenyl group, optionally substituted phenyl group, or optionally substituted thienyl group,  $X$  as for optionally substituted phenylene group, or the optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group,  $Y$  as for connection, lower alkylene group or lower alkenylene group,  $R^6$  it is a lower alkyl group. ).

[Claim 10]

General Formula:



So compound or its salt which is shown,

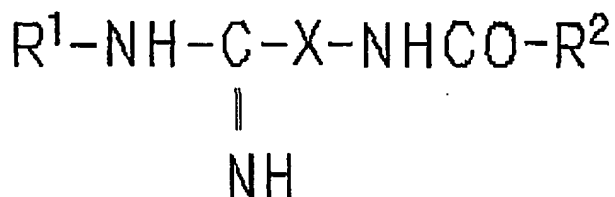
General Formula:

So reacting with compound or its salt which is shown, in attaching on amidation reaction to depend



一般式:

General Formula:



で示される化合物又はその塩を製造する方法

(式中、 $R^1$  は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、 $R^2$  は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、 $X$  は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、 $Y$  は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、 $R^6$  は低級アルキル基である)。

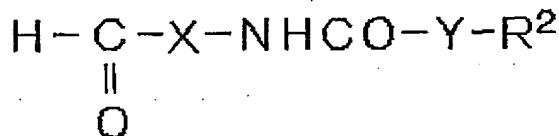
【請求項 11】

一般式:



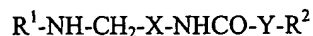
で示される化合物又はその塩を、

一般式:



で示される化合物又はその塩と反応させることにより

一般式:



で示される化合物又はその塩を製造する方法

(式中、 $R^1$  は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、 $R^2$  は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、 $X$  は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、 $Y$  は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)。

【請求項 12】

So method which produces compound or its salt which is shown

(In Formula, as for  $R^1$  as for optionally substituted heterocyclic group, or optionally substituted phenyl group,  $R^2$  as for optionally substituted condensation phenyl group, optionally substituted phenyl group, or optionally substituted thienyl group,  $X$  as for optionally substituted phenylene group, or the optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group,  $Y$  as for connection, lower alkylene group or lower alkenylene group,  $R^6$  it is a lower alkyl group. ).

[Claim 11]

General Formula:

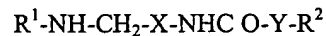


So compound or its salt which is shown,

General Formula:

So in reacting with compound or its salt which is shown to depend

TRANSLATION STALLED General Formula:



So method which produces compound or its salt which is shown

(In Formula, as for  $R^1$  as for optionally substituted heterocyclic group, or optionally substituted phenyl group,  $R^2$  as for optionally substituted condensation phenyl group, optionally substituted phenyl group, or optionally substituted thienyl group,  $X$  as for optionally substituted phenylene group, or the optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group,  $Y$  it is a connection, a lower alkylene group or a lower alkenylene group. ).

[Claim 12]

請求項 1 に記載の化合物と医薬として許容される担体又は賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物と医薬として許容される担体又は賦形剤と混合することからなる医薬組成物の製造方法。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の化合物の医薬としての用途。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の化合物の 5-HT 拮抗薬としての用途。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物の 5-HT<sub>2C</sub> 拮抗薬としての用途。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物の、5-HT 媒介疾患を治療するための医薬の製造への利用。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物をヒト又は動物に投与することからなる 5-HT 媒介疾患の治療方法。

## Specification

### 【発明の詳細な説明】

技術分野 本発明は新規アミド化合物およびその塩に関する。

さらに詳しくは、5-ヒドロキシトリプトアミン(5-HT)拮抗作用等の薬理活性を有する新規アミド化合物およびその塩に関する。

該化合物又はそれらの塩は、ヒトおよび動物の例えば、不安症、鬱病、強迫神経症、偏頭痛、食欲不振、アルツハイマー病、睡眠障害、多食症、パニック発作などの中枢神経系(CNS)の障害、コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンなどのような薬物乱用による禁断症状、精神分裂病、あるいは脊髄損傷および/又は水頭症のような頭部損傷などに関連する疾患等の治療あるいは予防に対する 5-HT 拮抗剤、特に 5-HT<sub>2c</sub> 受容体拮抗剤として有用である。

Medicine composition. which contains acceptable support or diluting agent as compound and medicine which are stated in Claim 1

[Claim 13]

manufacturing method. of medicine composition which consists of fact that itmixes with acceptable support or diluting agent as compound and medicine whichare stated in Claim 1

[Claim 14]

application. as medicine of compound which is stated in Claim 1

[Claim 15]

application. compound which is stated in Claim 1 as 5-HTantagonist

[Claim 16]

application. compound which is stated in Claim 1 as 5-HT<sub>2C</sub>antagonist

[Claim 17]

Utilization to production of medicine in order treatment to do, 5-HT mediation disorder of compound which is stated in Claim 1 .

[Claim 18]

compound which is stated in Claim 1 5-HT where it consists of fact that it prescribes to human or animal therapeutic method. of themediation disorder

### [Description of the Invention]

technological field this invention regards novel amide compound and its salt.

Furthermore details 5-hydroxy regard novel amide compound and its salt whichpossess トリプ jp7 amine (5-HT ) antagonist action or other pharmacological activity.

said compound or those salt are useful for example anxiety symptom and depression、 coercion neurologic disease, migraine、 loss of appetite、 Alzheimer's disease、 sleep alteration、 multi food symptoms of human and animal, 5-HTantagonist、 for disorder or other treatment or prevention which it is related to disorder; coca yne、 ethanol、 nicotine of panic seizure or other central nervous system (CNS ) and head damage etc like withdrawal; schizophrenia; or the spine damage and/or hydrocephalus with benzodiazepine or other drug abuse especially as 5-HT<sub>2c</sub>receptor antagonist.

## 背景技術

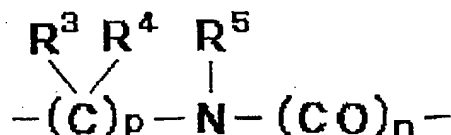
5-HT<sub>2C</sub> 受容体拮抗活性を有する化合物は、例えば、国際特許出願（国際公開番号 WO95/21844, WO95/29177）、特開平 11-130750 等に記載されている。

## 発明の開示

本発明の化合物は、新規であり、次の一般式(I)によって表される化合物およびその塩である。



(式中、R<sup>1</sup> は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、R<sup>2</sup> は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、A は式: -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(O)<sub>m</sub>-又は



(式中、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、R<sup>5</sup> は水素、又は低級アルキル基、t は 0, 1 又は 2、p、m および n はそれぞれ 0 又は 1 を意味する)で示される基、

X は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、

Y は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)。

本発明の目的化合物(I)は、次の方法により製造することができる。

## 製造法 1

## background technology

compound which it possesses 5-HT<sub>2C</sub>receptor antagonistic activity, for example International Patent Application (International Patent Publication WO 95/21844, WO 95/29177 ), has been stated in Japan Unexamined Patent Publication Hei 11-130750 etc.

## Disclosure of Invention

compound of this invention with novel, is compound and its salt which are displayed with next General Formula (I).



(In Formula, as for R<sup>1</sup> as for optionally substituted heterocyclic group, or optionally substituted phenyl group, R<sup>2</sup> as for optionally substituted condensation phenyl group, optionally substituted phenyl group, or optionally substituted thienyl group, A type: -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(O)<sub>m</sub>-or )

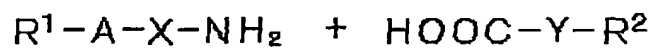
group, which is shown with (In Formula, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> hydrogen, or becoming simultaneous, form imino group, as for R<sup>5</sup> as for hydrogen, or the lower alkyl group, t as for 0 and 1 or 2, p, m and n 0 or 1 are meant respectively. )

As for X optionally substituted phenylene group, or optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group,

Y is connection, lower alkylene group or lower alkenylene group. ).

It can produce target compound (I) of this invention, with following method.

## production method 1



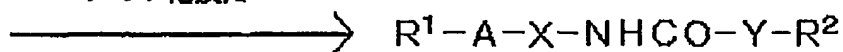
(II)

またはその塩

(III)

またはその塩

アミド化反応

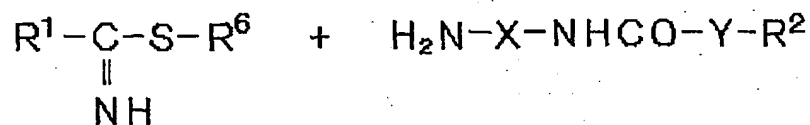


(I)

またはその塩

製造法 2

production method 2



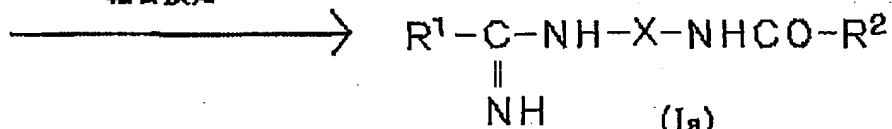
(IV)

またはその塩

(V)

またはその塩

縮合反応

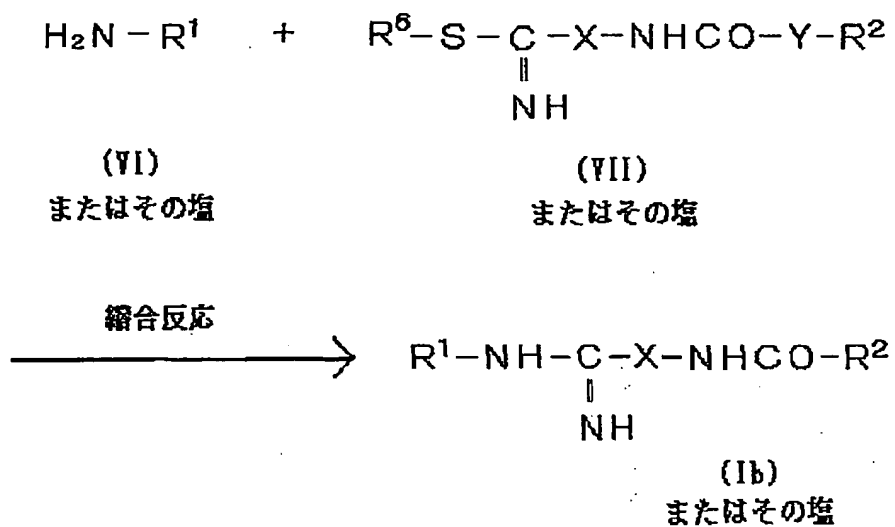


(Ia)

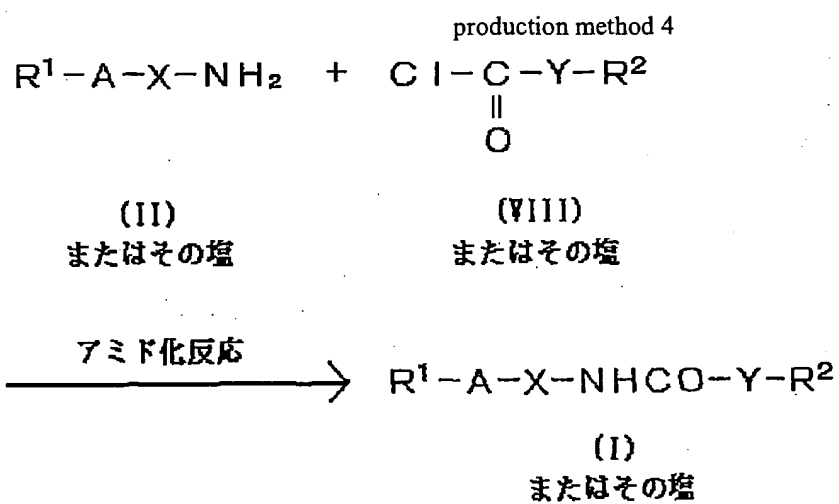
またはその塩

製造法 3

production method 3

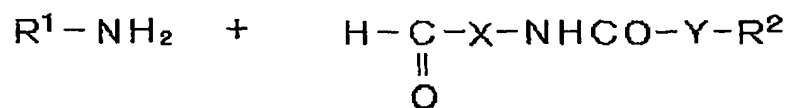


製造法 4



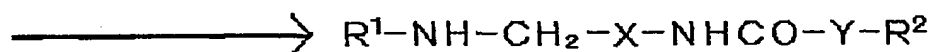
製造法 5

production method 5



(VI)  
またはその塩

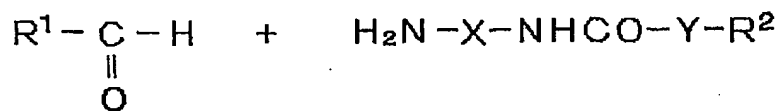
(IX)  
またはその塩



(Ic)  
またはその塩

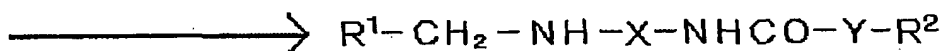
製造法 6

production method 6



(X)  
またはその塩

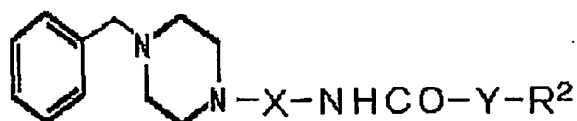
(XI)  
またはその塩



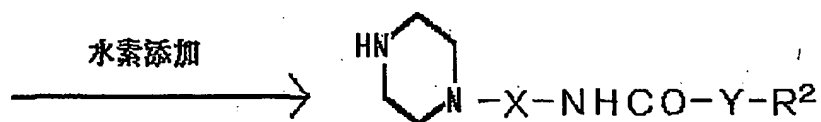
(Id)  
またはその塩

製造法 7

production method 7



(Ie)  
またはその塩



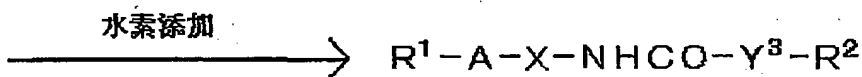
(If)  
またはその塩

製造法 8

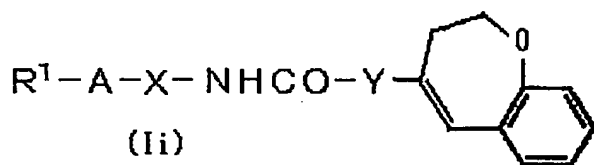
production method 8



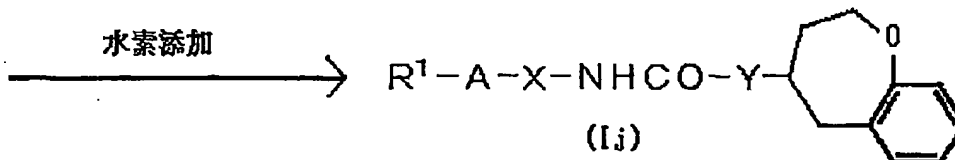
(Ig)  
またはその塩



(Ih)  
またはその塩



(Ii)  
またはその塩

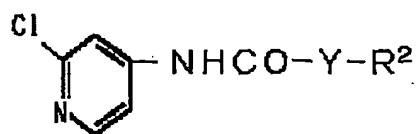


(Ij)  
またはその塩  
production method 9

製造法 9

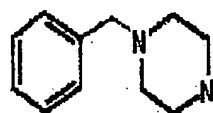
製造法 10

production method 10



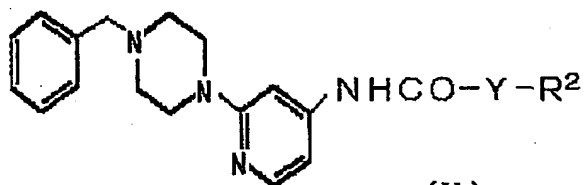
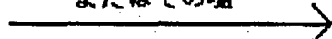
(XII)

またはその塩



(XIII)

またはその塩

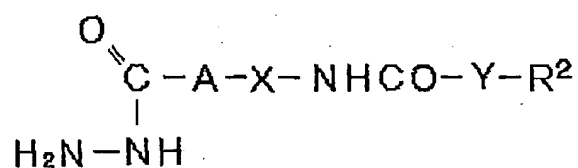


(Ik)

またはその塩

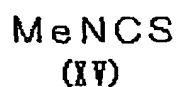
製造法 11

production method 11

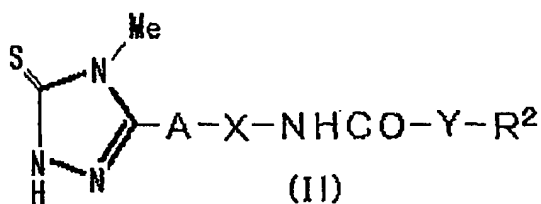
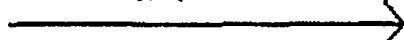


(XIV)

またはその塩



(XV)



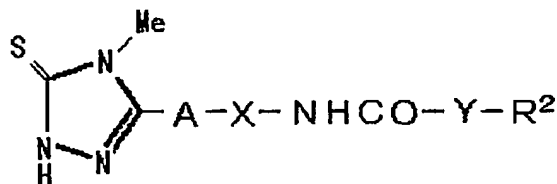
(II)

またはその塩

製造法 12

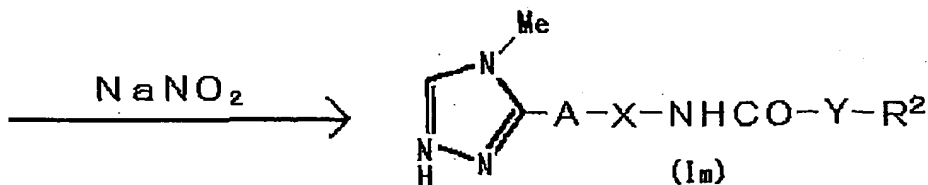
production method 12





(II)

またはその塩



(Im)

またはその塩

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A、XおよびYは、それぞれ前記と同じであり、 $Y^2$ は低級アルケニレン基、 $Y^3$ は低級アルキレン基であり、 $R^6$ は低級アルキル基である)。

目的化合物(I)又はその塩は、例えば、本明細書中で実施例において説明した操作法又はそれらに類似の操作法に従って、製造することができる。

目的化合物(I)又はその塩の製造に用いる原料は、例えば、本明細書中で製造例において説明した操作法又はそれらに類似の操作法に従って、製造することができる。

化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)、(Iy)、(Iz)、および(XV)の好適な塩は慣用の非毒性で医薬的に許容可能な塩であり、そしてそれらには塩基との塩又は酸付加塩、例えば無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩、有機塩基との塩、例えば、有機アミン塩(例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 $N,N'$ -ジベンジルエチレンジアミン塩等); 無機酸付加塩(例えば、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等); 有機カルボン酸又はスルホン酸付加塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等); 塩基性又は

(In Formula, as for  $R^1$ 、 $R^2$ 、A、X and Y, being same as respectively description above, as for  $Y^2$  as for lower alkenylene group,  $Y^3$  with lower alkylene group, as for  $R^6$  it is a lower alkyl group. )

In for example this specification operating method which is explained in Working Example or following to similar operating method in those, it can produce target compound (I) or its salt.

In for example this specification operating method which is explained in Production Example or following to similar operating method in those, it can produce starting material which is used for production of target compound (I) or its salt.

compound (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir), (Is), (It), (Iu), (Iv), (Iw), (Ix), (Iy), (Iz), and preferred salt of the (XV) medicine with usual nontoxic with allowable salt, and in those the salt of base or salt, for example alkali metal salt of acid addition salt, for example inorganic base (for example sodium salt, potassium salt, cesium salt etc), alkaline earth metal salt (for example calcium salt, magnesium salt etc), the salt, for example organic amine salt of ammonium salt; organic base (for example triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt, ethanolamine salt, triethanolamine salt, dicyclohexyl amine salt,  $N,N'$ -dibenzyl ethylenediamine salt etc); inorganic acid addition salt (for example acetate, hydrogen bromide salt, hydrogen iodide salt, sulfate, phosphate etc); organic carboxylic acid or sulfonic acid addition salt (for example formate salt, acetic acid salt, trifluoroacetate, maleate, tartrate, methane sulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonic acid salt etc); basic or acidic amino acid (for example arginine, aspartic acid, glutamic acid etc) with

酸性アミノ酸(例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)との塩等が挙げられる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に含まれる種々の定義の好適な例および説明を以下に詳細に説明する。

「低級」とは、他に指示しない限り、1乃至6個の炭素原子、好ましくは1乃至4個の炭素原子を意味する。

好適な「低級アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等のような直鎖状もしくは分岐鎖状の炭素数1乃至6個のアルカンの残基が挙げられる。

好適な「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和又は不飽和の単環式又は多環式複素環基を挙げることができ、例としては、

窒素原子1乃至4個を有する3乃至8員(好ましくは5又は6員)の不飽和複素単環基、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(例えば4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル(例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど)、3-トリアゾルチオニル、トリアジニルなど;

窒素原子1乃至4個を有する3乃至8員(好ましくは5又は6員)の飽和複素単環基、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル等;

窒素原子1乃至4個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、3H-ピロロ[1,2-c][1,4]オキサジニル等;

硫黄原子1又は2個を含む3乃至8員(より好ましくは5又は6員)の不飽和複素単環基、例えば、チオフェニル、ジヒドロジチニル等;

酸素原子1又は2および窒素原子1乃至3個を含む不飽和複素単環基、例えばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等;

you can list salt etc.

At time of stating above and below this Specification, preferred example and explanation of various definition which is included inside range of this invention are explained in detail below.

If "lower " with, you do not indicate to other things, carbon atom of the carbon atom, preferably 1 to 4 of 1 to 6 is meant.

preferred "lower alkyl " as, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, you can list residue of alkane of carbon number 1 to 6 of pentyl, neopentyl, hexyl or other straight chain or branched chain.

preferred "heterocyclic group " as, saturated or unsaturated monocyclic or polycyclic heterocyclic group which at least one it possesses oxygen atom, sulfur atom, nitrogen atom or other heteroatom is listed, it to be possible, as example,

unsaturated complex single ring basis of 3 to 8-member (preferably 5 or 6-member) which possess nitrogen atom 1 to 4, for example pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, dihydro pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (for example 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl etc), tetrazolyl (for example 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl etc), 3-triazole thionyl, triazinyl etc;

saturated heterocyclic single ring, for example pyrrolidinyl, imidazolidinyl, bipyridyl, piperazinyl etc of 3 to 8-member (preferably 5 or 6-member) which possess nitrogen atom 1 to 4;

unsaturated condensed heterocyclic group, for example indolyl, iso indolyl, indolinyl, indolidinyl, benzimidazolyl, tetrahydro benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydro isoquinolinyl, indazolyl, benzotriazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, 3H-pyrrolo [1 and 2 -c] [1 and 4] oxazinyl etc which includes nitrogen atom 1 to 4;

sulfur atom 1 or 2 unsaturated complex single ring basis and for example thio phenyl, dihydro di jp8 Ni jp11 etc of 3 to 8-member (more preferably 5 or 6-member) which are included;

unsaturated complex single ring basis and for example benzo thiazolyl, benzo thiadiazolyl etc which include the oxygen atom 1 or 2 and nitrogen atom 1 to 3;

硫黄原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む 3 乃至 8 員(より好ましくは 5 又は 6 員)の不飽和複素単環基、例えばチアゾリル、チアジアゾリル(例えば 1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリルなど)等;

硫黄原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、インデノ[3,2-d]チアゾリル等;

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む 3 乃至 8 員(より好ましくは 5 又は 6 員)の不飽和複素単環基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル等;

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む 3 乃至 8 員(より好ましくは 5 又は 6 員)の飽和複素単環基、例えば、モルホリニル等;

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、ベンゾイソオキサゾリル等;

酸素原子 1 又は 2 個を含む不飽和複素単環基、例えば、クロメン等;などを挙げることができる。

好適な「縮合フェニル基」としては、フルオレニル、ナフチル、インドリル、カルバゾリル、2,3-シクロペンテノインドリル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピニル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チエピニル、クロメン等が挙げられる。

好適な「窒素含有複素環 2 価基」としては、窒素原子のヘテロ原子を少なくとも 1 個有する飽和又は不飽和の単環式又は多環式複素環基を挙げることができる、例としては、

窒素原子 1 乃至 4 個を有する 3 乃至 8 員(好ましくは 5 又は 6 員)の不飽和複素単環基、例えばピリジニル、ピリミジニル等;

窒素原子 1 乃至 4 個を有する 3 乃至 8 員(好ましくは 5 又は 6 員)の飽和複素単環基、例えばピペラジニル等;

窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、イソインドリニル等;などを挙げることができる。

好適な「低級アルケニレン基」としては、2 乃至 6 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルケニレン、例えば、ビニレン、1-プロペニレン、イソプロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-

sulfur atom 1 or 2 and unsaturated complex single ring basis of 3 to 8-member (more preferably 5 or 6-member) which include nitrogen atom 1 to 3 and for example thiazolyl, thiadiazolyl (for example 1,2,3- thiadiazolyl, 1,2,4- thiadiazolyl, 1,3,4- thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl etc) etc;

sulfur atom 1 or 2 and unsaturated condensed heterocyclic group、 for example indeno [3 and 2 -d ] thiazolyl etc which includes nitrogen atom 1 to 3;

oxygen atom 1 or 2 and unsaturated complex single ring basis of 3 to 8-member (more preferably 5 or 6-member) which include nitrogen atom 1 to 3 and for example oxazolyl, isooxazolyl etc;

oxygen atom 1 or 2 and saturated heterocyclic single ring、 for example morpholinyl etc of 3 to 8-member (more preferably 5 or 6-member) which include nitrogen atom 1 to 3;

oxygen atom 1 or 2 and unsaturated condensed heterocyclic group、 for example benzo isooxazolyl etc which includes nitrogen atom 1 to 3;

oxygen atom 1 or 2 unsaturated complex single ring basis and for example chromene etc which are included; such as can be listed.

preferred "Condensation phenyl group " as, you can list fluorenyl、 naphthyl、 indolyl、 carbozolyl、 2,3- cyclopenteno indolyl、 2,3- dihydro benzo [b ] オキセピニル jp11、 2,3- dihydro benzo [b ] jp8 epitaxy Ni jp11、 chromene etc.

preferred "nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group " as, at least one which it possesses heteroatom of nitrogen atom the saturated or unsaturated monocyclic or polycyclic heterocyclic group is listed, it to be possible , as example,

unsaturated complex single ring basis of 3 to 8-member (preferably 5 or 6-member) which possess nitrogen atom 1 to 4, for example ピ jp9 di Ni ream and ピ jp9 ミ di Ni ream etc;

saturated heterocyclic single ring、 for example ピペラ di Ni ream etc of 3 to 8-member (preferably 5 or 6-member) which possess nitrogen atom 1 to 4;

unsaturated condensed heterocyclic group、 for example iso indol Ni ream etc which includes nitrogen atom 1 to 4; such as it is listed.

preferred "lower alkenylene group " as, straight or branched chain alkenylene、 for example vinylene、 1- propenylene、 isopro ペニ ream which possesses the carbon atom of 2 to 6, you can list 1 -butenylene、 2- butenylene、 1- pentenylene、

ペンテニレン、1-ヘキセニレン等が挙げられ、それらの中で好ましいものとしては 2 乃至 4 個の炭素原子を有するものが挙げられ、特に好ましくはビニレン又はイソプロペニレンが挙げられる。

好適な「低級アルキレン基」としては、1 乃至 6 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルキレン、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ジメチルメチレン等が挙げられ、それらの中で好ましいものとしては 1 乃至 4 個の炭素原子を有するものが挙げられ、特に好ましくはメチレンが挙げられる。

「置換基を有していてもよい複素環基」、又は「置換基を有していてもよいフェニル基」における好適な置換基としては、低級アルキル基(先に例示したものが挙げられる)、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる)、ハロゲン基(例えば、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨードが挙げられる)、トリハロ(低級)アルキル基又はジハロ(低級)アルキル基(低級アルキル部分およびハロゲン部分が先に例示したものが挙げられる)、複素環基(先に例示したものが挙げられる)、低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ等が挙げられる)、低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ等が挙げられる)、低級アルカノイル基(例えば、アセチル、プロパノイル等が挙げられる)、低級アルカノイルアミノ基(例えば、アセチルアミノ等が挙げられる)、オキシド基、オキソ基、チオキソ基を挙げることができる。

「置換基を有していてもよい複素環基」におけるより好適な置換基としては、低級アルキル基(先に例示したものが挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる)を挙げることができる。

$R^2$  における「置換基を有していてもよい縮合フェニル基」、又は「置換基を有していてもよいフェニル基」、又は「置換基を有していてもよいチエニル基」におけるより好適な置換基としては、ハロゲン基(先に例示したものが挙げられ、好ましくはフルオロ又はクロロが挙げられる)、トリハロ(低級)アルキル基(先に例示したものが挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルが挙げられる)、低級アルコキシ基(先に例示したものが挙げられる)、低級アルキル基(先に例示したものが挙げられる)、シアノ基、チエニル基、ハロチエニル基、フェニル基、ハロフェニル基、低級アルキル化フェニル基(例えば、1-メチル-1-フェニルメチル等が挙げられる)、低級アルカンスルホニ

1- hexenylene, etc you can list those where 2 to 4 has carbon atom as desirable ones among those, can list particularly preferably vinylene or isopropenylene.

preferred "lower alkylene group" as, you can list straight or branched chain alkylene, for example methylene, ethylene, trimethylene, propylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, dimethyl methylene etc which possesses carbon atom of 1 to 6, you can list those which possess the carbon atom of 1 to 4, as desirable ones among those can list particularly preferably methylene.

"optionally substituted heterocyclic group" Or lower alkyl group (You can list those which were illustrated first.), lower alkoxy group (You can list for example methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, *t*-butoxy, pentyloxy, 4-methyl pentyloxy, hexyloxy etc.), halogen group (You can list for example chloro, bromo, fluoro, iodo.), trihalo (lower) alkyl group or di halo- (lower) alkyl group (You can list those which lower alkyl portion and halogen portion illustrated first.), heterocyclic group (You can list those which were illustrated first.), lower alkyl amino group (You can list for example dimethylamino etc.), lower alkyl sulfonyl amino group (You can list for example methyl sulfonyl amino etc.), the lower alkanoyl group (You can list for example acetyl, propanoyl etc.), lower alkanoyl amino group (You can list for example acetylamino etc.), oxide group, oxo group, thiooxo basis can be listed as preferred substituent in the "optionally substituted phenyl group".

Rather than in "optionally substituted heterocyclic group", lower alkyl group (You can list those which were illustrated first, can list preferably methyl.) can be listed as preferred substituent.

In  $R^2$ , "optionally substituted condensation phenyl group", rather than or "optionally substituted phenyl group", or in "optionally substituted thienyl group", halogen group (You can list those which were illustrated first, can list preferably fluoro or chloro.), the trihalo (lower) alkyl group (You can list those which were illustrated first, can list preferably trifluoromethyl.), lower alkoxy group (You can list those which were illustrated first.), lower alkyl group (You can list those which were illustrated first.), cyano group, thienyl group, halo-thienyl group, phenyl group, halophenyl group, lower alkylation phenyl group (You can list for example 1-methyl-1-phenylmethyl etc.), lower alkane sulfonyl group (You can list those which were illustrated first.) can be listed as preferred substituent.

ル基(先に例示したものが挙げられる)を挙げることができる。

X における「置換基を有していてもよいフェニレン基」、又は「置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基」における好適な置換基としては、低級アルキル基(先に例示したものが挙げられる)、ハロゲン基(先に例示したものが挙げられる)、低級アルコキシ基(先に例示したものが挙げられる)、トリハロ(低級)アルキル基(先に例示したものが挙げられる)、複素環基(先に例示したものが挙げられる)、低級アルキルスルホニルアミノ基(先に例示したものが挙げられる)、シアノ基を挙げることができる。

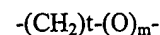
化合物(I)の実施態様について以下に説明する。

化合物(I)の好ましい例としては、

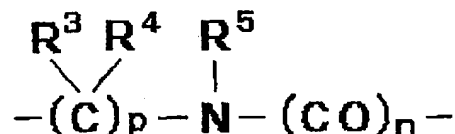
R<sup>1</sup> がイミダゾリル、ピリジル、イソキノリル、チオフェン、フェニル、ベンゾチアゾニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、クロメン、ベンズイミダゾニル、インドリル、イソキノリル、ピペラジニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリルであり、

R<sup>2</sup> がフルオレニル、ナフチル、インドリル、カルバゾリル、2,3-シクロペンテノインドリル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チエピニル、クロメンであり、

A が式:



又は



で示される基であり、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は水素、又は一緒になってイミノ基を形成、

R<sup>5</sup> は水素、

t は 0,1 又は 2、

p, m および n はそれぞれ 0 又は 1、

X がピリジニレン、フェニレン、ピリミジニレン、ピペラジニレン、イソインドリニレン、および

first.) can be listed as preferred substituent.

In X, "optionally substituted phenylene group", or lower alkyl group (You can list those which were illustrated first.), halogen group (You can list those which were illustrated first.), lower alkoxy group (You can list those which were illustrated first.), the trihalo (lower) alkyl group (You can list those which were illustrated first.), heterocyclic group (You can list those which were illustrated first.), lower alkyl sulfonyl amino group (You can list those which were illustrated first.), cyano group can be listed as preferred substituent in "optionally substituted nitrogen containing heterocyclic ring bivalent group".

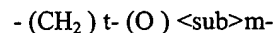
You explain below concerning embodiment of compound (I).

As example where compound (I) is desirable,

R<sup>1</sup> imidazolyl, pyridyl, isoquinolyl, thiophene, phenyl, benzothiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, chromene, benzimidazolyl, indolyl, isoquinolyl, piperazinyl, triazolyl, pyrimidinyl, leaflet danyl, isooxazolyl, triazinyl, pyridazinyl, thiadiazolyl, benzimidazolyl, benzoisooxazolyl,

R<sup>2</sup> being fluorenyl, naphthyl, indolyl, carbozolyl, 2,3-cyclopenteno indolyl, 2,3-dihydro benzo [b] oxepinyl, 2,3-dihydro-benzo [b] pyran, chromene,

A formula:



Or

So with group which is shown,

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> hydrogen, or becoming simultaneous, form the imino group,

As for R<sup>5</sup> hydrogen,

As for t 0 and 1 or 2,

p, m and n respectively 0 or 1,

X is pyridine, phenylene, pyrimidine, piperazine, indole and isoindole, and

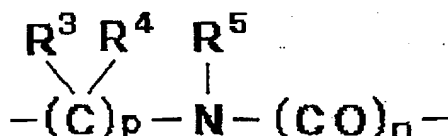
Y は、ビニレン、1-プロペニレン、メチレン又はエチレンで示される化合物およびその塩が挙げられる。

さらに好ましい例としては、

R<sup>1</sup> がフェニル基、1 乃至 3 個の低級アルキル基を有する窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和複素単環基であり、

R<sup>2</sup> がトリハロ(低級)アルキル基を有するフェニル基、1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するインドリル、カルバゾリルであり、

A が結合又は式:



で示される基であり、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が一緒になってイミノ基を形成、

R<sup>5</sup> が水素、

p が 1、n が 0、

X が 1 乃至 3 個のハロゲンおよび低級アルコキシ基を有するフェニレン基、

および

Y が結合又はビニレンで示される化合物およびその塩が挙げられる。

本発明の目的化合物(I)の製造法 1~12 について以下に更に詳細に説明する。

#### 製造法 1

目的化合物(I)又はその塩は、化合物(II)又はその塩を、化合物(III)又はその塩と反応させ、アミド化反応に付することにより製造できる。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ピリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中又はそれらの混合物中で行われる。

反応は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン(例えばトリエチルアミンなど)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)

As for Y, you can list compound and its salt which are shown with vinylene, 1-propenylene, methylene or ethylene.

Furthermore as desirable example,

In unsaturated complex single ring basis which includes nitrogen atom 1 to 4 where R<sup>1</sup> has lower alkyl group of phenyl group, 1 to 3,

With indolyl, carbazolyl which possesses lower alkyl group of phenyl group, 1 to 3 where R<sup>2</sup> has trihalo (lower) alkyl group,

A connection or formula:

So with group which is shown,

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> becoming simultaneous, imino group is formed,

R<sup>5</sup> hydrogen,

p 1, n 0,

X halogen of 1 to 3 and phenylene group, which possesses the lower alkoxy group

And

You can list compound and its salt where Y is shown with connection or vinylene.

Furthermore you explain in detail below concerning production method 1~12 of the target compound (I) of this invention.

#### production method 1

target compound (I) or its salt, reacting with compound (III) or its salt, can produce the compound (II) or its salt, by attaching on amidation reaction.

This reaction usually is done in usual organic solvent which does not cause adverse effect to water and methanol, ethanol, propanol, diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, N, N- dimethylformamide, dimethylacetamide, acetone, acetonitrile, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, ethylacetate, pyridine, triethylamine, benzene or other reaction or in mixture of those.

Reaction, alkali metal carbonate salt and alkali metal bicarbonate, tri (lower) alkyl amine (for example triethylamine etc), it can do also pyridine, dimethylamino pyridine, N- (lower) alkyl morpholine, N, N- di (lower)

アルキルベンジルアミンなどの無機塩基又は有機塩基の存在下で実施することもできる。

反応は、慣用の縮合剤の存在下で実施することもできる。

縮合剤の例としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド;N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド;N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド;N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、;N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド;N,N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール);ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン;ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン;エトキシアセチレン;1-アルコキシ-1-クロロエチレン;亜リン酸トリアルキル;ポリリン酸エチル;ポリリン酸イソプロピル;オキシ塩化リン(塩化ホスホリル);三塩化リン;ジフェニルホスホリルアジド;塩化チオニル;塩化オキサリル;ハロ蟻酸低級アルキル(例えばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピル等);トリフェニルホスフィン;2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩;2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド・分子内塩;ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート;1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール;N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬;等を挙げることができる。

反応温度は特に限定されないが、通常、室温又は加熱下で行われる。

この方法の反応は、慣用の方法又は後述の実施例に準ずる方法で実施できる。

## 製造法 2

目的化合物(Ia)又はその塩は、化合物(IV)又はその塩を、化合物(V)又はその塩と反応させ、縮合反応に付することにより製造できる。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ピリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中又はそれらの混合物中で行われる。

alkyl benzylamine or other inorganic base or to execute under existing of organic base.

Reaction can also execute under existing of usual condensing agent.

As example of condensing agent, N, N'-dicyclohexyl carbodiimide; N-cyclohexyl-N'-morpholino ethyl carbodiimide; N-cyclohexyl-N'-(4-diethyl amino cyclohexyl) carbodiimide; N, N'-diethyl carbodiimide, N, N'-diisopropyl carbodiimide, ; N-ethyl-N'-(3-di-methylamino propyl) carbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide; N, N'-carbonyl screw-(2-methyl imidazole); the pentamethylene ketene-N-cyclohexyl imine; biphenyl ketene -N-cyclohexyl imine; ethoxy acetylene; 1-Al#kokisi-1-x (phosphoryl chloride); phosphorus trichloride; diphenyl phosphoryl azide; thionyl chloride; oxalyl chloride; halo-formic acid lower alkyl (for example ethyl chloroformate, chloroformic acid isopropyl etc); triphenyl phosphine; 2-ethyl-7-hydroxy benzoisooxazolium salt; 2-ethyl-5-(m-sulfo phenyl) iso oxazolium hydroxide \* intramolecular salt; benzotriazole -1-yl-oxy- トリ Su (dimethylamino) phosphonium hexafluoro ホシ fur jp7; 1-(p-chlorobenzene sulfonyloxy) -6-chloro-1H-benzotriazole; N, N-dimethylformamide and so-called Vilsmeier reagent; etc which is manufactured with reaction with thionyl chloride, phosgene, trichloromethyl chloroformate, phosphorus oxychloride etc can belisted. chloro ethylene; trialkyl phosphite; poly ethyl phosphate; poly isopropyl phosphate; phosphorus oxychloride

reaction temperature especially is not limited. Usually, it is done under room temperature or heating.

It can execute reaction of this method, with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example.

## production method 2

target compound (Ia) or its salt, reacting with compound (V) or its salt, can produce the compound (IV) or its salt, by attaching on condensation reaction.

This reaction usually is done in usual organic solvent which does not cause adverse effect to water and methanol, ethanol, propanol, isopropyl alcohol, diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, N, N-dimethylformamide, acetone, acetonitrile, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, ethylacetate, pyridine, triethylamine, benzene or other reaction or in mixture of those.

反応は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、硫酸などの有機酸又は無機酸の存在下で実施することもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常、室温又は加熱下で行われる。

この方法の反応は、慣用の方法又は後述の実施例に準ずる方法で実施できる。

#### 製造法 3

目的化合物(Ib)又はその塩は、化合物(VI)又はその塩を、化合物(VII)又はその塩と反応させ、縮合反応に付することにより製造できる。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ピリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中又はそれらの混合物中で行われる。

#### 製造法 4

目的化合物(I)又はその塩は、化合物(II)又はその塩を、化合物(VIII)又はその塩と反応させ、アミド化反応に付することにより製造できる。

この方法は、製造法 1 で述べたものと実質的に同じ方法で行うことができるので、反応方法および反応条件(例えば溶媒、反応温度等)は製造法 1 の説明を援用できる。

#### 製造法 5

目的化合物(Ic)又はその塩は、化合物(VI)又はその塩を、化合物(IX)又はその塩と反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 122 に準じた方法で行われる。

#### 製造法 6

目的化合物(Id)又はその塩は、化合物(X)又はその塩を、化合物(XI)又はその塩と反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 92 に準じた方法で行われる。

#### 製造法 7

Reaction can also execute under existing of formic acid, acetic acid, propanoic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, methane sulfonic acid, hydrochloric acid, hydroiodic acid, hydrobromic acid, sulfuric acid or other organic acid or inorganic acid.

reaction temperature especially is not limited. Usually, it is done under room temperature or heating.

It can execute reaction of this method, with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example.

#### production method 3

target compound (Ib ) or its salt, reacting with compound (VII ) or its salt, can produce the compound (VI ) or its salt, by attaching on condensation reaction.

This reaction usually is done in usual organic solvent which does not cause adverse effect to water and methanol, ethanol, propanol, diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, N, N- dimethylformamide, acetone, acetonitrile, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, ethylacetate, pyridine, triethylamine, benzene or other reaction or in mixture of those.

#### production method 4

target compound (I ) or its salt, reacting with compound (VIII ) or its salt, can produce the compound (II ) or its salt, by attaching on amidation reaction.

Those which are expressed with production method 1 it does this method, substantially with same method, because it is possible , the reaction method and reaction condition (for example solvent, reaction temperature etc) can invoke explanation of production method 1.

#### production method 5

It can produce target compound (Ic ) or its salt, compound (VI ) or its salt, by reacting with compound (IX ) or its salt.

This method is done with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example 122.

#### production method 6

It can produce target compound (Id ) or its salt, compound (X ) or its salt, by reacting with compound (XI ) or its salt.

This method is done with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example 92.

#### production method 7



目的化合物(I<sub>f</sub>)又はその塩は、化合物(I<sub>e</sub>)又はその塩を水素添加に付することにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 100 に準じた方法で行われる。

#### 製造法 8

目的化合物(I<sub>h</sub>)又はその塩は、化合物(I<sub>g</sub>)又はその塩を水素添加に付することにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 108 に準じた方法で行われる。

#### 製造法 9

目的化合物(I<sub>j</sub>)又はその塩は、化合物(I<sub>i</sub>)又はその塩を水素添加に付することにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 194 に準じた方法で行われる。

#### 製造法 10

目的化合物(I<sub>k</sub>)又はその塩は、化合物(XII)又はその塩を化合物(XIII)又はその塩と反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 99 に準じた方法で行われる。

#### 製造法 11

目的化合物(II)又はその塩は、化合物(XIV)又はその塩を化合物(XV)と反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 209 に準じた方法で行われる。

#### 製造法 12

目的化合物(Im)又はその塩は、化合物(II)又はその塩を亜硝酸ナトリウムと反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 210 に準じた方法で行われる。

反応は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、硫酸などの有機酸又は無機酸の存在下で実施することもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常、室温又は加熱下で行われる。

この方法の反応は、慣用の方法又は後述の実施例に準じた方法で行われる。

target compound (I<sub>f</sub>) or its salt can produce compound (I<sub>e</sub>) or its salt by attaching on the hydrogenated.

This method is done with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example 100.

#### production method 8

target compound (I<sub>h</sub>) or its salt can produce compound (I<sub>g</sub>) or its salt by attaching on the hydrogenated.

This method is done with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example 108.

#### production method 9

target compound (I<sub>j</sub>) or its salt can produce compound (I<sub>i</sub>) or its salt by attaching on the hydrogenated.

This method is done with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example 194.

#### production method 10

target compound (I<sub>k</sub>) or its salt can produce compound (XII) or its salt by reacting with the compound (XIII) or its salt.

This method is done with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example 99.

#### production method 11

target compound (II) or its salt can produce compound (XIV) or its salt compound (XV) with byreacting.

This method is done with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example 209.

#### production method 12

target compound (Im) or its salt can produce compound (II) or its salt by reacting with the sodium nitrite.

This method is done with method which corresponds to usual method or later mentioned Working Example 210.

Reaction can also execute under existing of formic acid, acetic acid, propanoic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, methane sulfonic acid, hydrochloric acid, hydroiodic acid, hydrobromic acid, sulfuric acid or other organic acid or inorganic acid.

reaction temperature especially is not limited. Usually, it is done under room temperature or heating.

It can execute reaction of this method, with method

施例に準ずる方法で実施できる。

本発明の目的化合物(I)は、慣用の方法、例えば抽出、沈殿、分別結晶、再結晶、カラムクロマトグラフィ等により単離、精製することができる。

このようにして得られた目的化合物(I)は、慣用の方法でその塩に変えることができる。

目的化合物(I)およびその塩は、溶媒和[例えば包接化合物(例えば水和物等)]を含む。

本発明の目的化合物(I)は、5-HT拮抗作用、特に5-HT<sub>2C</sub>拮抗作用のような薬理活性を示し、従って、不安症、鬱病、強迫神経症、偏頭痛、食欲不振、アルツハイマー病、睡眠障害、多食症、パニック発作などの中枢神経系(CNS)障害; コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンのような薬物乱用による禁断症状; 精神分裂病; あるいは脊髄損傷および/又は水頭症のような頭部損傷などに関連する疾患等の治療あるいは予防に対する5-HT拮抗剤として有用である。

本発明の目的化合物(I)の有用性を示すために、本発明の代表的化合物の薬理活性を以下に示す。

#### 試験方法

##### [<sup>3</sup>H]-メスラ-ギン結合

試験化合物の5-HT<sub>2C</sub>結合部位に対する親和性を、ラットの前部前頭葉皮質における[<sup>3</sup>H]-メスラ-ギンとの置換性を評価することにより決定することができる。

この方法は、パゾス(Pazos)等によって、1984年に類似の方法が行われている。

膜懸濁液(500 μl)を[<sup>3</sup>H]-メスラ-ギン(1 nM)と共に、塩化カルシウム4 mMとアスコルビン酸0.1%溶液を含むトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)で37 deg Cで30分間培養した。

非特定結合はミアンセリン(1 μM)の存在下で測定される。

30 nMのスピペロンが5-HT<sub>2A</sub>部位への結合を防止するために用いられる。

試験化合物(10<sup>-6</sup> M)は100 μlずつ加えられる。

総量は1000 μlである。

培養はブランデルセルハ-ベスタを用いて高速濾過により終了し、放射能をシンチレーション計

which corresponds to usual method or later mentioned Working Example.

As for target compound (I) of this invention, usual method. It can isolate and can refine with for example extraction, precipitation and fractional crystallization, recrystallization, column chromatography etc.

It changes target compound (I) which it acquires in this way, into its salt with usual method it is possible.

target compound (I) and its salt includes solvophilic [for example inclusion compound (for example hydrate etc)].

target compound (I) of this invention 5-HT antagonist action, to show pharmacological activity especially 5-HT<sub>2C</sub> antagonist action way, therefore, anxiety symptom and depression, coercion neurologic disease, migraine, loss of appetite, Alzheimer's disease, sleep alteration, multi food symptoms, It is useful panic seizure or other central nervous system (CNS) disorder; coca yne, ethanol, nicotine and disorder or other treatment which it is related to withdrawal; schizophrenia; or head damage etc like spine damage and/or hydrocephalus with drug abuse like benzodiazepine or as 5-HT antagonist for prevention.

In order to show usefulness of target compound (I) of this invention, pharmacological activity of representative compound of this invention is shown below.

#### test method

##### [<sup>3</sup>H]-scalpel l#ra-l#gin connection

In affinity test compound for 5-HT<sub>2C</sub> binding site, front part frontal lobe cortex of rat it can decide by compatibility of l#ra-l#gin [<sup>3</sup>H]-scalpel evaluation doing.

As for this method, similar method is done, in 1984 with such as パゾス (Pa zos).

film suspension (500; μl) [<sup>3</sup>H]-scalpel with l#ra-l#gin (1 nM), with tris hydrochloric acid gentleMamoru liquid (pH 7.4) which includes calcium chloride 4 mM and ascorbic acid 0.1% solution 30 min was cultured with 37 deg C.

Non-specific connection is measured under existing of mianserin (1; μM).

It is used because spiperone of 30 nM prevents connection to 5-HT<sub>2A</sub> site.

test compound (10<sup>-6</sup> M) is added 100; μl at a time.

total weight is 1000; μl.

Culture Bu run デ Roussel l#ha-l#besuta-q#wo using, ended with high speed filtration, measured radioactivity due to

測法により測定した。

試験化合物

(a)(3E)-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-フェニル-3-ブテンアミド

試験結果

試験結果を表 1 に示す。

【表 1】

化合物	阻害率 (%)
(a)	82

治療あるいは予防の投与目的で、本発明の化合物(I)およびその塩は、経口の、あるいは腸管外からの、あるいは外用の投与に適した有機又は無機の固体状又は液状賦形剤のような医薬上許容しうる担体と混合して該化合物を有効成分として含有する慣用の医薬製剤の形態で使用する事ができる。

医薬製剤としては、錠剤、糖衣錠、顆粒、カプセルのような固体、あるいは溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液体が挙げられる。

必要に応じて、上記製剤中には、補助剤、安定化剤、潤滑剤、あるいは他の一般的に用いられる添加剤、例えばラクトース、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂およびエチレングリコール等、を配合させてもよい。

化合物(I)の投与量は、患者の年齢および症状、疾患の種類、適用される化合物(I)の種類により変化する。

一般には、一日あたり 0.01mg から約 500mg 程度が患者に投与される。

病気の治療には、発明の目的化合物(I)が、平均一回投与量約 0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mg として用いられる。

以下、製造例および実施例に従って、本発明をさらに詳細に説明する。

製造例 1

3-ニトロアニリン、フェニル酢酸、4-ジメチルアミノピリジン、1-[3-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩、塩化メチレンの混合物を、室

scintillation measurement method.

test compound

(a) (3E) -N-[3 - (imidazole -1- yl ) phenyl ] - 4 -phenyl-3-butene amide

test result

test result is shown in Table 1.

[Table 1]

With dosage objective of treatment or prevention, oral, or, ormixing with acceptable support on medicine a solid state of organic or inorganic which issued for dosage of external use or like liquid state diluting agent from outside bowel, you can use compound of this invention (I) and its salt, with form of usual medicine formulation which contains said compound as the active ingredient.

As medicine formulation, you can list solid, or solution, suspension, syrup, emulsion, lemonade or other liquid like the tablets, sugar-coated tablet, granule, capsule.

In according to need, above-mentioned formulation, additive, for example lactose, citric acid, tartaric acid, stearic acid, magnesium stearate, kaolin, sucrose, corn starch, talc, gelatin, agar, pectin, peanut oil, olive oil, cacao butter and ethylene glycol etc where auxiliary agent, stabilizer, lubricant, or other things is used generally, it is possible to combine.

dose of compound (I) changes age of patient and kind, of disease, disorder with kind of compound (I) which is applied.

Generally, approximately 500 mg extent are prescribed to patient from one sunlight 0.01 mg.

It can use to treatment of disease, target compound (I) of invention, as flat uniform time dose approximately 0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg.

Below, following to Production Example and Working Example, furthermore you explain this invention in detail.

Production Example 1

3 - (dimethylaminopropyl) - 3-ethyl carbodiimide \* acetate,

温で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈し、食塩水、希塩酸(3回)、水、希水酸化ナトリウム水溶液(3回)、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。酢酸エチルから再結晶し、N-(3-ニトロフェニル)フェニルアセトアミドを得た。mp:133-134 deg CIR(KBr):3242,1657cm<sup>-1</sup>MS:257(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.70(2H,s), 7.20-7.38(5H,m), 7.60(1H,dd,J=8.2Hz,8.2Hz), 7.88-7.95(2H,m), 8.63(1H,dd,J=2.1Hz,2.1Hz), 10.66(1H,br s)製造例2 N-(3-ニトロフェニル)フェニルアセトアミド、鉄粉、塩化アンモニウム、エタノール、水の混合物を還流下1時間加熱した。室温に冷却し、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄し、留去した。塩化メチレンと希水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。分離し、塩化メチレンで抽出した(2回)。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール/アンモニア)で精製し、次いでメタノールで再結晶し、N-(3-アミノフェニル)フェニルアセトアミドを得た。mp:141-142 deg CIR(KBr):1678cm<sup>-1</sup>MS:227(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.58(2H,s), 5.03(2H,s), 6.23(1H,d,J=7.8Hz), 6.68(1H,d,J=7.7Hz), 6.80-6.96(2H,m), 7.18-7.42(5H,m), 9.82(1H,s) 元素分析: 計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1/5</sub>:C;73.15,H;6.31,N;12.19 実測値:C;73.37,H;6.17,N;12.26 製造例3 製造例1と同様にして3-ニトロアニリンとケイ皮酸からN-(3-ニトロフェニル)ケイ皮酸アミドを得た。mp:162-164 deg CIR(KBr):3354,1687,1627,1550cm<sup>-1</sup>MS:269(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.82(1H,d,J=15.8Hz), 7.40-7.58(3H,m), 7.60-7.71(4H,m), 7.91-8.03(2H,m), 8.76(1H,dd,J=2.1Hz,2.1Hz), 10.72(1H,br s)製造例4 製造例2と同様にしてN-(3-アミノフェニル)ケイ皮酸アミドを得た。MS:239(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.09(2H,br s), 6.28(1H,d,J=7Hz), 6.77-7.04(4H,m), 7.35-7.68(6H,m), 9.87(1H,s)製造例5 1-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロベンゼン(2.45g)、1,2-ジメチルイミダゾール(1.77g)、炭酸カリウム(2.54g)、酢酸パラジウム(II)(103mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)の混合物を攪拌下に140 deg Cで14時間加熱した。冷却後、反応混合物を水(100ml)中に注ぎ、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。抽出液を合わせ、水(200ml)で2回と食塩水(100ml)で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で脱色し、濾過した。濾液の溶媒を留去して残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メチルアルコールで溶出し、5-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(1.01g)を黄色結晶として得た。MS:236(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.37(3H,s), 3.62(3H,s), 7.17(1H,s), 7.8-7.9(1H,m), 8.0-8.2(2H,m)製造例6 5-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(400mg)のメチルアルコール(5ml)溶液にナトリウムメトキシド(メタノールの28%溶液)(1.64g)を加えた。混合物を還流下44時間加熱した。冷却後、反応混合物を水(30ml)中に注ぎ、酢酸エチル(30ml)と塩化メチレン(30ml)で抽出した。分取した有機層の溶媒を留去して残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メチルアルコールで溶出し、3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-ニトロフェニル(メチル)エーテル(220mg)を黄色結晶として得た。MS:248(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.37(3H,s), 3.59(3H,s), 3.93(3H,s), 7.08(1H,s), 7.4-7.5(1H,m), 7.6-7.7(1H,m), 7.7-7.9(1H,m)製造例7 3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-ニトロフェニル(メチル)エーテル(208mg)、活性炭(312mg)とテトラヒドロフラン(3.1ml)の混合物に塩化第二鉄・6水和物(21mg)とヒドラジン・1水和物(0.31ml)を加えた。その混合物を80 deg Cで1時間加熱した。冷却後、反応混合物の溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル(40ml)で希釈し、水で(2回、各30ml)と食塩水(20ml)で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシアニリ

methylene chloride mixture, overnight was agitated with room temperature. It diluted with ethylacetate, saline, dilute hydrochloric acid (thrice), water and dilute sodium hydroxide aqueous solution (thrice), sequential washed with saline, dried with magnesium sulfate, filtered, removed. recrystallization it did from ethylacetate, acquired N-(3-nitrophenyl) phenyl acetamide. mp:133-134 deg CIR(KBr):3242 and 1657 cm<sup>-1</sup>MS:257 (M+1) nmr (DMSO;<sub>de</sub>): 3.70 (2 H,s), 7.20 - 7.38(5 H,m), 7.60 (1 H,dd,J=8.2 Hz,8.2 Hz), 7.88 - 7.95 (2 H,m), 8.63 (1 H,dd,J=2.1 Hz,2.1 Hz), mixture of 10.66 (1 H,br s) Production Example 2 N-(3-nitrophenyl) phenyl acetamide, iron powder, ammonium chloride, ethanol, water was heated 1 hour under reflux. It cooled in room temperature, it filtered through celite, washed with the methanol, removed. It melted in methylene chloride and dilute sodium hydroxide aqueous solution. It separated, extracted with methylene chloride (twice). Drying organic matter which it adjusts with magnesium sulfate, it removed the solvent. It refined with silica gel column chromatography (methylene chloride/methanol/ammonia), recrystallization did next with methanol, acquired N-(3-amino phenyl) phenyl acetamide. 3-nitroaniline and N-(3-nitrophenyl) cinnamic acid amide was acquired from cinnamic acid mp:141-142 deg CIR(KBr):1678 cm<sup>-1</sup>MS:227 (M+1) nmr (DMSO;<sub>de</sub>): 3.58 (2 H,s), 5.03 (2 H,s), 6.23 (1 H,d,J=7.8 Hz), 6.68 (1 H,d,J=7.7 Hz), 6.80 - 6.96 (2 H,m), 7.18 - 7.42 (5 H,m), 9.82 (1 H,s) elemental analysis: calculated value+(H<sub>2</sub>O) <sub>1/5</sub>:C;73.15,H;6.31,N;12.19 actual measured value:C;73.37,H;6.17,N;12.26

ン(186mg)を結晶として得た。MS:218(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.32(3H,s), 3.49(3H,s), 3.68(3H,s), 5.20(2H,br s), 6.0-6.3(3H,m), 6.74(1H,s)製造例 8 トリフルオロ酢酸(8.0g)を 2-ブロモ-6-クロロ-4-ニトロアニリン(10.0g)の N,N-ジメチルホルムアミド(80ml)中、次いで、亜硝酸ナトリウム(2.88g)の水(5ml)中に加え、得られた淡褐色の懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。混合物にトリエチルアミン(12.1g)を加え、さらに 1 時間攪拌し、深紅の混合物を酢酸エチル(400ml)と水(300ml)の間で分配した。分取した有機層を 1N 塩酸で(2 回、各 200ml)、水(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去して粗生成物を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し酢酸エチル-ヘキサンで溶出し、3-ブロモ-5-クロロニトロベンゼン(2.5g)を淡黄色結晶として得た。NMR(DMSO,  $\delta$ ):8.29(1H,dd,J=1.8Hz,1.8Hz), 8.32(1H,dd,J=2.0Hz,1.9Hz), 8.38(1H,dd,J=1.9Hz,1.8Hz)製造例 9 酢酸パラジウム(II)(119mg)を 3-ブロモ-5-クロロニトロベンゼン(2.5g)、1,2-ジメチルイミダゾール(2.03g)及び炭酸カリウム(2.92g)の N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中に室温で加え、得られた褐色懸濁液を 140 deg C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水(200ml)と酢酸エチル(2 回、各 100ml)に分配した。有機層を合わせ、水(2 回、各 100ml)と飽和食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去して残渣を得、酢酸エチル-ヘキサンで粉碎し、5-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(1.53g)を黄色結晶として得た。MS:252(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.37(3H,s), 3.61(3H,s), 7.17(1H,s), 8.00(1H,dd,J=1.7Hz,1.7Hz), 8.17(1H,dd,J=1.9Hz,1.7Hz), 8.22(1H,dd,J=2.0Hz,2.0Hz)製造例 10 5-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(13.6g)のエタノール(272ml)と水(136ml)との混合溶液に塩化アンモニウム(1.45g)、セライト(27g)と鉄粉(9.05g)を 70 deg C で攪拌しながら加えた。還流下攪拌を 2 時間続けた。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(500ml)で希釈し、セライトで濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣を 1N 塩酸(200ml)で溶解し、塩化メチレン(3 回、各 100ml)で洗浄し、1N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、塩化メチレン(3 回、各 100ml)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去して残渣を得、酢酸エチル-エーテルで粉碎し、3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(4.8g)を淡黄色結晶として得た。MS:222(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.32(3H,s), 3.50(3H,s), 5.53(2H,br s), 6.5-6.6(3H,m), 6.81(1H,s)製造例 11 3-ニトロベンズアルデヒド(302mg)、4-アミノ-2-クロロピリジン(308mg)と N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物に、攪拌下室温でチタニウム(IV)イソプロポキシド(852mg)を滴下して加えた。27 時間攪拌後、反応混合物にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(2.12g)を加え、攪拌を 7 日間続けた。得られた反応混合物を酢酸エチル(20ml)で希釈し、1N 水酸化ナトリウム溶液(2.1ml)で冷却し、30 分間攪拌した。生成した沈殿物を濾去して、濾液を水(3 回、各 20ml)で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去して残渣を得、酢酸エチル-ヘキサンで粉碎し、N-(3-ニトロベンジル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)アミン(383mg)を結晶として得た。MS:264(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.52(2H,d,J=6.2Hz), 6.4-6.7(2H,m), 7.5-7.9(4H,m), 8.1-8.3(2H,m)製造例 12 N-(3-ニトロベンジル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)アミン(264mg)、塩化アンモニウム(27mg)、エチルアルコール(5ml)、テトラヒドロフラン(2.5ml)と水(2.5ml)の混合物にセライト(270mg)と鉄粉(168mg)を加え、70 deg C で攪拌した。攪拌を 2 時間還流下続けた。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(20ml)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を水(2 回、各 30ml)と食塩水(20ml)で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、N-(3-アミノベンジル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)アミン(250mg)を得た。MS:234(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.16(2H,d,J=5.8Hz), 5.06(2H,br s),

Production Example 3 Production Example 1 to similar. N-(3-amino phenyl) cinnamic acid amide was acquired mp:162-164 deg C IR (KBr): 3354, 1687, 1627 and 1550  $\text{cm}^{-1}$  MS:269 (M+1) nmr (DMSO,  $\delta$ ):6.82 (1 H,d,J=15.8 Hz), 7.40-7.58 (3 H,m), 7.60-7.71 (4 H,m), 7.91-8.03 (2 H,m), 8.76 (1 H,dd,J=2.1 Hz,2.1 Hz), to similar to 10.72 (1 H,br s)

Production Example 4 Production Example 2. MS:239 (M+1) nmr (DMSO,  $\delta$ ):5.09 (2 H,br s), 6.28 (1 H,d,J=7 Hz), 6.77-7.04 (4 H,m), 7.35-7.68 (6 H,m), 9.87 (1 H,s) Production Example 5 1-fluoro-3-iodo-5-nitrobenzene (2.45 g), 1 and 2-dimethyl imidazole (1.77 g), potassium carbonate (2.54 g), palladium acetate (II) (103 mg) and mixture of N, N-dimethylformamide (60 ml) under agitating 14 hours was heated with 140 deg C. After cooling, you poured reaction mixture in water (100 ml), twice extracted with ethylacetate (100 ml). It adjusted extracted liquid, with water (200 ml) washed with twice and the saline (100 ml). It dried organic layer which fraction collection is done with magnesium sulfate, decoloration did with activated carbon, filtered. Removing solvent of filtrate, you obtained residue, you refined with chromatography which uses silica gel, liquated with methylene chloride-methyl alcohol, 5-(3-fluoro-5-nitrophenyl)-1 and 2-dimethyl-1H-imidazole you acquired (1.01 g) as yellow crystal. MS:236 (M+1) nmr (DMSO,  $\delta$ ):2.37 (3 H,s), 3.62 (3 H,s), 7.17 (1 H,s), 7.8-7.9 (1 H,m), 8.0-8.2 (2 H,m) Production Example 6 5-(3-fluoro-5-nitrophenyl)-1 and 2-dimethyl-1H-imidazole sodium methoxide (28% solution of methanol) (1.64 g) was added to the methyl alcohol (5 ml) solution of (400 mg). mixture was heated 44 hours under reflux. After cooling,

6.3-6.6(5H,m), 6.97(1H,t,J=7.6Hz), 7.39(1H,t,J=5.8Hz), 7.79(1H,d,J=5.8Hz)  
 製造例 13 5-フルオロ-2-メキシベンゼンカルボチオアミド(4.04g)のアセトン  
 (22ml)中懸濁液に、ヨウ化メチル(2.71ml)を室温で加えた。混合液を一晩中  
 攪拌した。翌日、イソプロピルエーテル(22ml)を加え、生成した沈殿物を濾  
 取し、イソプロピルエーテル(3回、各5ml)で洗浄し、メチル 5-フルオロ-2-メ  
 キシベンゼンカルボチオアミド・ヨウ化水素酸塩(6.26g)を暗褐色結晶  
 として得た。mp:122-123 deg CMS:200(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.70(3H,s),  
 3.37(2H,br s), 3.86(3H,s), 7.29(1H,dd,J=9.2Hz,4.3Hz),  
 7.43-7.53(2H,m)製造例 14 N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニ  
 ル]-2-メキシシナナムアミド(0.75g)に、酢酸エチル中 4N 塩酸(10ml)を加え  
 た。一時間後室温にて酢酸エチル(100ml)、1N 水酸化ナトリウム(50ml)を  
 加えた。有機層を分取し、水酸化ナトリウムの薄い水溶液で洗浄(2回)し、  
 食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を留去  
 し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶し、N-(3-アミノフェニル)-2-メ  
 キシシナナムアミド(339mg)を黄色結晶として得た。mp:137-139 deg  
 CMS:269(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.88(3H,s), 5.08(2H,s),  
 6.27(1H,d,J=8.1Hz), 6.75-7.14(6H,m), 7.39(1H,dd,J=7.1Hz,7.1Hz),  
 7.55(1H,d,J=7.6Hz), 7.76(1H,d,J=15.8Hz), 9.84(1H,s)製造例 15 N-(3-シア  
 ノフェニル)-2-クロロシナナムアミド(10.19g)、チオアセトアミド(13.5g)、ジオキ  
 サン(18ml)及び 4N 塩酸(18ml)のジオキサン中混合物を 100 deg C で 30 分  
 間加熱した。冷却後、氷水(400ml)中に注ぎ、30 分間放置した。生成した沈  
 殿物を濾取し、水で洗浄した。塩化メチレン(500ml)でスラリー状にし、濾取  
 し、それからメタノール(10ml)中でスラリー状にし、濾取し、メタノール(2回、  
 各5ml)で洗浄し、N-[3-(アミノカルボチオイル)フェニル]-2-クロロシナナムア  
 ミド(8.13g)を淡褐色結晶として得た。mp:195-197 deg  
 CMS:339(M+Na)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.91(1H,d,J=15.6Hz), 7.35-7.60(5H,m),  
 7.73-7.95(3H,m), 8.19(1H,s), 9.52(1H,s), 9.90(1H,s)元素分析:  
 計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.4</sub>:C;59.31,H;4.29,N;8.65 実測値:C;59.37,H;4.14,N;8.66 製造  
 例 16 第三級ブチル 3-アミノフェニルカルバメイト(416mg)、2-クロロケイ皮  
 酸(365mg)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg)、及び塩化メチレン(5ml)の懸  
 濁液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩  
 (575mg)を室温で加えた。二日間攪拌した。酢酸エチル(50ml)で希釈し、  
 0.1N 塩酸で洗浄(3回、各25ml)し、次いで水と飽和炭酸水素ナトリウム水  
 溶液(3回、各25ml)及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾  
 過し、溶媒を留去し、N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-  
 クロロシナナムアミド(0.77g)を白色泡状物として得た。  
 MS:317(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.48(9H,s), 6.91(1H,d,J=15.6Hz),  
 7.07(1H,d,J=7.7Hz), 7.19(1H,dd,J=8.1Hz,8.1Hz), 7.40-7.65(4H,m),  
 7.71-7.77(1H,m), 7.85(1H,d,J=15.6Hz), 7.86-7.89(1H,m), 9.40(1H,s),  
 10.27(1H,s)製造例 17 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(5-  
 アミノ-2-フルオロフェニル)-2-クロロシナナムアミド mp:184-185 deg  
 CMS:291(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.00(2H,s), 6.24-6.34(1H,m),  
 6.91(1H,dd,J=11.0Hz,8.7Hz), 7.12(1H,d,J=15.6Hz)7.30-7.40(1H,m),  
 7.41-7.50(2H,m), 7.52-7.59(1H,m), 7.72-7.79(1H,m), 7.85(1H,d,J=15.7Hz),  
 9.76(1H,s)元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.2</sub>:C;61.21,H;4.25,N;9.52 実測  
 値:C;61.13,H;3.99,N;9.38 製造例 18 製造例 16 と同様にして下記の化合物  
 を得た。N-[5-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]-2-フルオロフェニル]-2-ク  
 ロロシナナムアミド mp:203-205 deg CMS:335(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+1),  
 291(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.48(9H,s), 7.04-7.21(3H,m),  
 7.40-7.49(2H,m), 7.53-7.60(1H,m), 7.73-7.80(1H,m), 7.88(1H,d,J=15.7Hz),  
 8.25(1H,d,J=7.7Hz), 9.41(1H,s), 9.99(1H,s)元素分析:計算値  
 +(H<sub>2</sub>O)<sub>0.2</sub>:C;60.90,H;5.21,N;7.10 実測値:C;60.87,H;5.01,N;6.98 製造例 19  
 製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。第三級ブチル 3-アミノ-4-フル

you poured reaction mixture in  
 water (30 ml), ethylacetate (30 ml)  
 with extracted with methylene  
 chloride (30 ml). Removing solvent  
 of organic layer which fraction  
 collection is done, you obtained  
 residue, you refined with  
 chromatography which uses silica  
 gel, liquated with methylene  
 chloride-methyl alcohol, 3 - (1 and  
 2 -dimethyl-1H-imidazole-5-yl) - 5  
 -nitrophenyl you acquired (methyl)  
 ether (220 mg) as the yellow  
 crystal. MS:248 (M+1) nmr  
 (DMSO,de): 2.37 (3 H,s), 3.59 (3  
 H,s), 3.93 (3 H,s), 7.08 (1 H,s),  
 7.4 - 7.5 (1 H,m), 7.6 - 7.7 (1 H,m),  
 7.7 - 7.9 (1 H,m) Production  
 Example 7 3 - (1 and 2  
 -dimethyl-1H-imidazole-5-yl) - 5  
 -nitrophenyl (methyl) ether (208  
 mg), activated carbon (312 mg)  
 with ferric chloride \* hexahydrate  
 (21 mg) with hydrazine \*  
 monohydrate (0.31 ml) was added  
 to the mixture of tetrahydrofuran  
 (3.1 ml). mixture 1 hour was  
 heated with 80 deg C. After  
 cooling, solvent of reaction mixture  
 was removed. It diluted residue  
 which it acquires with ethylacetate  
 (40 ml), with the water (twice,  
 each 30 ml) with washed with  
 saline (20 ml). It dried organic  
 layer which fraction collection is  
 done with magnesium sulfate,  
 filtered. It removed solvent of  
 filtrate, 3 - (1 and 2  
 -dimethyl-1H-imidazole-5-yl) - 5  
 -methoxyaniline it acquired the (186  
 mg) as crystal. MS:218 (M+1)  
 nmr (DMSO,de): 2.32 Sou, 3.49 (3  
 H,s), 3.68 (3 H,s), 5.20 Chikashi,  
 6.0 - 6.3 (3 H,m), 6.74 (1 H,s) 3  
 -nitroaniline, phenylacetic acid,  
 4 - dimethylamino pyridine, 1 - 3  
 H,s 2 H,br s

オロフェニルカルバメイト MS:127(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.45(9H,s), 5.00(2H,s), 6.60-7.20(3H,m), 9.01(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.5</sub>:C;56.16,H;6.85,N;11.91 実測値:C;56.29,H;6.52,N;11.83 製造例 20 製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。4-(1,3-チアゾール-4-イル)アニリン mp:93-95 deg CMS:177(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.28(2H,br s), 6.56-6.64(2H,m), 7.62-7.68(2H,m), 7.73(1H,d,J=1.9Hz), 9.08(1H,d,J=1.9Hz) 元素分析:計算値:C;61.34,H;4.58,N;15.89 実測値:C;61.29,H;4.53,N;15.89 製造例 21 五硫化リン(6.66g)、ジオキサン(75ml)及び N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の混合物を窒素雰囲気下 1 時間穏やかに還流した。冷却後、黄色泡状物から傾瀉した。この溶液の三分の一を 2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン(1.22g)に加え、得られた溶液を 1 時間還流した。室温まで冷却し、水(300ml)を加え、炭酸マグネシウム(5g)で中和した。1 時間後生成した沈殿物を濾取し、水(3 回)で洗浄し、4-(4-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール(1.03g)を褐色の固形物として得た。MS:207(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):8.23-8.36(4H,m), 8.54(1H,d,J=1.8Hz), 9.29(1H,d,J=1.8Hz) 製造例 22 製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。4-(1,3-オキサゾール 5-イル)アニリン MS:161(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.45(2H,br s), 6.58-6.66(2H,m), 7.30(1H,s), 7.34-7.39(2H,m), 8.25(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.25</sub>:C;65.64,H;5.20,N;17.01 実測値:C;65.53,H;4.97,N;16.85 製造例 23 製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン MS:160(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.20(2H,s), 6.42(1H,dd,J=2.0Hz,2.0Hz), 6.58-6.67(2H,m), 7.37-7.46(2H,m), 7.60(1H,d,J=1.5Hz), 8.18(1H,d,J=2.4Hz) 製造例 24 ピラゾール(0.82g)、4-フルオロ-1-ニトロベンゼン(1.41g)、炭酸カリウム(1.66g)及び N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物を 110 deg C で 4 時間加熱した。冷却後、水(100ml)中に注いだ。1 時間後、生成した沈殿物を濾取し、水で洗浄し、1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール(2.68g)を淡黄色結晶として得た。MS:190(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.67(1H,dd,J=2.6Hz,1.8Hz), 7.89(1H,d,J=1.6Hz), 8.08-8.18(2H,m), 8.32-8.42(2H,m), 8.74(1H,d,J=2.6Hz) 製造例 25 ジカルボン酸ジ第三級ブチル(7.86g)、4-フルオロ-3-ニトロアニリン(4.68g)及びテトラヒドロフラン(60ml)溶液を 3 日間還流した。溶媒を留去し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン-酢酸エチルで溶出し、第三級ブチル 4-フルオロ-3-ニトロフェニルカルバメイト(9.08g)を橙色結晶として得た。MS:157(M-BOC+1)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):1.53(9H,s), 6.62(1H,br s), 7.21(1H,dd,J=9.0Hz,9.0Hz), 7.61(1H,ddd,J=9.0Hz,3.1Hz,3.1Hz), 8.14(1H,dd,J=6.4Hz,2.8Hz) 製造例 26 2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチルホルムアミド(0.64g)、トルエン(10ml)、ホスホラスオキシ塩化物(2ml)の混合物を 1 時間還流した。冷却後、慎重に氷水(100ml)を加え、塩化メチレン(200ml)を加え、その後炭酸カリウムで中和した。有機層を分取し、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メタノールで溶出し、5-(4-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(0.50g)を褐色結晶として得た。MS:191(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):8.01(2H,d,J=9.0Hz), 8.03(1H,s), 8.34(2H,d,J=9.0Hz), 8.62(1H,s) 製造例 27 ホルミル[2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]ホルミアミド(0.80g)のメタノール(15ml)中懸濁液にトリエチルアミンを一滴加えた。室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルから再結晶し、2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチルホルムアミド(0.66g)を褐色結晶として得た。MS:209(M+1)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):4.86(2H,dd,J=4.6Hz,0.8Hz), 6.62(1H,br s), 8.11-8.20(2H,m), 8.33-8.41(3H,m) 製造例 28 2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン(2.44g)の N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、室温でジホルミルイミド・ナトリウム塩(0.95g)を加えた。1 時間攪拌した。水(100ml)中に注ぎ、酢酸エチル

(100ml)を加え、有機層を分取し、水(2回)で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を留去した。酢酸エチル(5ml)から再結晶し、ホルミル[2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]ホルムアミド(0.83g)をタンニン結晶として得た。MS:237(M+1)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):5.12(2H,s), 8.14(2H,d,J=8.9Hz), 8.38(2H,d,J=8.9Hz), 9.05(2H,s)製造例29 製造例4と同様にして下記の化合物を得た。4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アニリン mp:168-179 deg CMS:174(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.63(3H,s), 4.98(2H,br s), 6.52(2H,d,J=8.4Hz), 7.26(1H,d,J=1.2Hz), 7.38(2H,d,J=8.4Hz), 7.49(1H,d,J=1.2Hz) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.15</sub>:C;68.28,H;6.47,N;23.89 実測値:C;68.24,H;6.35,N;24.02 製造例30 4-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール(2.34g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液に、炭酸カリウム(1.71g)、その後ヨウ化メチル(1, 56ml)を加えた。室温で4時間攪拌した。氷水(300ml)中に注いだ。30分後、濾取し、水で洗浄し、風乾し、1-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾールを褐色結晶として得た。mp:185-187 deg CMS:204(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.72(3H,s), 7.76(1H,d,J=1.1Hz), 7.92(1H,d,J=1.1Hz), 7.95-7.99(2H,m), 8.19-8.25(2H,m) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.25</sub>:C;57.83,H;4.61,N;20.23 実測値:C;57.83,H;4.34,N;20.26 製造例31 2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン(4.88g)と、ホルミアミド(20ml)の溶液を190 deg Cの油浴中で1時間攪拌した。冷却後、氷水(200ml)中に注ぎ、3N塩酸(20ml)を加えた。30分後、不溶物を濾去した。強アルカリ性になるまで、水酸化ナトリウム溶液(約3.0g)を加え、30分後、濾取し、水で洗浄し、減圧下60 deg Cで乾燥し、4-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール(2.34g)を褐色固形物として得た。MS:190(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):7.83(1H,s), 7.95(1H,s), 8.03(2H,d,J=8.9Hz), 8.22(2H,d,J=8.9Hz), 12.47(1H,br s)製造例32 製造例13と同様にして下記の化合物を得た。5-クロロ-2-メキシベンゼンカルビミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 mp:162-163 deg CMS:216(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.73(3H,s), 3.38(2H,br s), 3.88(3H,s), 7.32(1H,d,J=9.0Hz), 7.63(1H,d,J=2.6Hz), 7.72(1H,dd,J=9.0Hz,2.7Hz) 元素分析:計算値+(EtOAc)<sub>0.1</sub>:C;32.03,H;3.37,N;3.97 実測値:C;31.96,H;3.17,N;4.30 製造例33 製造例13と同様にして下記の化合物を得た。メチル3-(2-クロロシンナモイルアミノ)ベンゼンカルビミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 mp:208-210 deg CMS:331(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.81(3H,s), 3.44(2H,s), 6.90(1H,d,J=15.6Hz), 7.41-7.69(5H,m), 7.76-7.83(1H,m), 7.86-7.99(2H,m), 8.41(1H,s), 10.72(1H,s) 元素分析:計算値:C;44.51,H;3.51,N;6.11 実測値:C;44.88,H;3.50,N;6.11 製造例34 製造例15と同様にして下記の化合物を得た。5-クロロ-2-メキシベンゼンカルボチオアミド mp:145-146 deg CMS:202(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.81(3H,s), 7.09(1H,d,J=8.9Hz), 7.42(1H,dd,J=8.9Hz,2.8Hz), 7.60(1H,d,J=2.8Hz), 9.42(1H,s), 10.09(1H,s) 元素分析:計算値:C;47.65,H;4.00,N;6.95 実測値:C;47.48,H;3.87,N;6.80 製造例35 製造例16と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-2-トリフルオロメチルシンナムアミド mp:167-170 deg CMS:341(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.49(2H,s), 6.33(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 6.80-6.94(2H,m), 6.99(1H,dd,J=1.8Hz,1.8Hz), 7.55-7.95(5H,m), 10.19(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.5</sub>:C;54.95,H;3.75,N;8.01 実測値:C;55.04,H;3.63,N;7.63 製造例36 製造例65と同様にして下記の化合物を得た。5-クロロ-2-メキシベンズアミド mp:137-139 deg CMS:186(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.88(3H,s), 7.17(1H,d,J=8.9Hz), 7.52(1H,dd,J=8.9Hz,2.8Hz), 7.68(2H,br s), 7.72(1H,d,J=2.8Hz) 製造例37 製造例66と同様にして下記の化合物を得た。メチル5-クロロ-2-メキシベンゾアート MS:201(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.79(3H,s), 3.82(3H,s), 7.19(1H,d,J=8.8Hz), 7.55-7.65(2H,m) 製造例38 製造例16と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-クロロシ



ンナムアミド mp:177-179 deg CMS:341(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.66(2H,s), 6.58(1H,s), 6.86(1H,d,J=15.6Hz), 7.13(1H,s), 7.25(1H,s), 7.42-7.60(3H,m), 7.74-7.80(1H,m), 7.78(1H,d,J=15.6Hz), 10.30(1H,s) 元素分析:計算値:C;56.40,H;3.55,N;8.22 実測値:C;56.36,H;3.65,N;8.08 製造例 39 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノ-5-シアノフェニル)-2-トリフルオロメチルシンナムアミド mp:191-193 deg CMS:332(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.73(2H,s), 6.62(1H,dd,J=1.6Hz,1.6Hz), 6.86(1H,d,J=15.4Hz), 7.16(1H,d,J=1.6Hz,1.6Hz), 7.27(1H,dd,J=1.6Hz,1.6Hz), 7.60-8.00(5H,m), 10.36(1H,s) 製造例 40 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)- $\alpha$ -メチルシンナムアミド mp:140-142 deg CMS:253(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.08(3H,d,J=1.3Hz), 5.04(2H,s), 6.28(1H,dd,J=8.2Hz,1.2Hz), 6.80(1H,dd,J=8.1Hz,1.2Hz), 6.93(1H,dd,J=7.8Hz,7.8Hz), 7.03(1H,dd,J=1.2Hz,1.2), 7.23(1H,q,J=1.3Hz), 7.32-7.47(5H,m), 9.62(1H,s) 元素分析:計算値:C;76.17,H;6.39,N;11.10 実測値:C;76.08,H;6.39,N;11.14 製造例 41 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)-4-メチルシンナムアミド mp:90-94 deg CMS:253(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.34(3H,s), 5.08(2H,s), 6.20(1H,d,J=8.2Hz), 6.72-7.02(4H,m), 7.25(2H,d,J=7.9Hz), 7.44-7.55(3H,m), 9.83(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.9</sub>:C;71.57,H;6.68,N;10.43 実測値:C;71.59,H;6.64,N;10.37 製造例 42 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)-3-メチルシンナムアミド MS:253(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.34(3H,s), 5.09(2H,s), 6.27(1H,d,J=8.2Hz), 6.76-7.02(4H,m), 7.18-7.43(4H,m), 7.49(1H,d,J=15.7Hz), 9.85(1H,s) 製造例 43 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)-2-メチルシンナムアミド ms:141-142 deg CMS:253(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.40(3H,s), 5.08(2H,s), 6.28(1H,d,J=8.3Hz), 6.74(1H,d,J=15.6Hz), 6.79-6.99(3H,m), 7.21-7.36(3H,m), 7.51-7.61(1H,m), 7.76(1H,d,J=15.6Hz), 9.88(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.1</sub>:C;75.63,H;6.43,N;11.02 実測値:C;75.35,H;6.34,N;11.03 製造例 44 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]- $\alpha$ -メチルシンナムアミド MS:353(M+1), 297(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+1), 253(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.48(9H,s), 2.09(3H,d,J=1.2Hz), 7.06(1H,d,J=8.1Hz), 7.17(1H,dd,J=8.0Hz,8.0Hz), 7.26-7.49(7H,m), 7.94(1H,s), 9.34(1H,s), 9.90(1H,s) 製造例 45 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-4-メチルシンナムアミド MS:353(M+1), 297(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+1), 253(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.48(9H,s), 2.34(3H,s), 6.80(1H,d,J=15.7Hz), 7.06(1H,d,J=8.1Hz), 7.17(1H,dd,J=8.0Hz,8.0Hz), 7.21-7.29(2H,m), 7.41-7.59(4H,m), 7.84(1H,s), 9.37(1H,s), 10.12(1H,s) 製造例 46 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-3-メチルシンナムアミド MS:353(M+1), 297(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+1), 253(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.49(9H,s), 2.35(3H,s), 6.85(1H,d,J=15.7Hz), 7.07(1H,d,J=8.4Hz), 7.12-7.59(7H,m), 7.84(1H,s), 9.38(1H,s), 10.14(1H,s) 製造例 47 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-メチルシンナムアミド MS:353(M+1), 297(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+1), 253(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.49(9H,s), 2.41(3H,s), 6.77(1H,d,J=15.6Hz), 7.05(1H,d,J=8.6Hz), 7.18(1H,t,J=8.1Hz), 7.24-7.35(4H,m), 7.46(1H,d,J=8.2Hz), 7.51-7.61(1H,m), 7.79(1H,d,J=15.6Hz), 7.88(1H,s), 9.38(1H,s), 10.17(1H,s) 製造例 48 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-2-クロロシンナムアミド mp:147-149 deg CMS:307(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.48(2H,s), 6.32(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 6.81(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 6.85(1H,d,J=15.7Hz), 7.00(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 7.40-7.49(2H,m),

7.53-7.59(1H,m), 7.72-7.59(1H,m), 7.72-7.78(1H,m), 7.84(1H,d,J=15.7Hz), 10.15(1H,s) 元素分析:計算値:C;58.65,H;3.94,N;9.12 実測値:C;58.62,H;3.85,N;8.85 製造例 49 製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。3,5-ジアミノベンゾニトリル mp:156-159 deg CMS:134(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.22(4H,s), 6.05(3H,s) 製造例 50 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-シアノフェニル)-2-クロロシナムアミド mp:198-200 deg CMS:283(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.88(1H,d,J=15.7Hz), 7.42-7.50(2H,m), 7.51-7.64(3H,m), 7.74-7.92(2H,m), 7.92(1H,d,J=15.7Hz), 8.22(1H,s), 10.67(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.1</sub>:C;67.54,H;3.97,N;9.85 実測値:C;67.33,H;3.81,N;9.87 製造例 51 第三級ブチル 3-ニトロフェニルカルバメイト(9.01g)のメタノール(90ml)溶液を水素雰囲気下 8 時間撹拌した。セライトで濾過し、メタノールで洗浄し、溶媒を留去した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン-酢酸エチルで溶出し、第三級ブチル 3-アミノフェニルカルバメイトを淡桃色結晶として得た。mp:104-106 deg CMS:209(M+1), 109(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.45(9H,s), 4.96(2H,s), 6.15(1H,dd,J=7.2Hz,1.2Hz), 6.52(1H,d,J=7.9Hz), 6.80(1H,s), 6.84(1H,dd,J=7.9Hz,7.9Hz), 8.98(1H,s) 製造例 52 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)-2-トリフルオロメチルシナムアミド mp:141-142 deg CMS:307(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.11(2H,s), 6.30(1H,d,J=8.7Hz), 6.78-7.01(4H,m), 7.62(1H,dd,J=7.3Hz,7.3Hz), 7.72-7.91(4H,m), 10.02(1H,s) 元素分析:計算値:C;62.74,H;4.28,N;9.15 実測値:C;62.63,H;4.27,N;9.09 製造例 53 製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)-4-クロロシナムアミド mp:167-168 deg CMS:273(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.10(2H,s), 6.28(1H,d,J=8.2Hz), 6.78-7.01(4H,m), 7.46-7.69(5H,m), 9.89(1H,s) 元素分析:計算値:C;66.06,H;4.80,N;10.27 実測値:C;65.86,H;4.78,N;10.16 製造例 54 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-ニトロフェニル)-4-クロロシナムアミド mp:255-256 deg CMS:303(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.82(1H,d,J=15.7Hz), 7.53(2H,d,J=8.5Hz), 7.59-7.72(4H,m), 7.90-8.03(2H,m), 8.74(1H,dd,J=2.1Hz,2.1Hz), 10.73(1H,s) 元素分析:計算値:C;59.52,H;3.66,N;9.25 実測値:C;59.20,H;3.58,N;9.19 製造例 55 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-トリフルオロメチルシナムアミド mp:172-173 deg CMS:307(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.48(9H,s), 6.92(1H,d,J=15.4Hz), 7.07(1H,d,J=8.1Hz), 7.19(1H,dd,J=8.1Hz,8.1Hz), 7.45(1H,d,J=8.0Hz), 7.63(1H,dd,J=7.4Hz), 7.77-7.96(5H,m), 9.40(1H,s), 10.31(1H,s) 製造例 56 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)-3-メトキシシナムアミド MS:269(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.80(3H,s), 5.09(2H,s), 6.27(1H,d,J=8.6Hz), 6.77-7.02(5H,m), 7.15-7.21(2H,m), 7.36(1H,dd,J=8.0Hz,8.0Hz), 7.50(1H,d,J=15.7Hz), 9.86(1H,s) 製造例 57 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-メトキシシナムアミド MS:313(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+1), 269(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.48(9H,s), 3.89(3H,s), 6.89(1H,d,J=15.8Hz), 6.98-7.21(4H,m), 7.38(1H,d,J=7.1Hz), 7.45(1H,d,J=8.0Hz), 7.55(1H,d,J=7.6Hz), 7.78(1H,d,J=15.8Hz), 7.86(1H,s), 9.37(1H,s), 10.12(1H,s) 製造例 58 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-3-メトキシシナムアミド MS:313(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+1), 269(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.48(9H,s), 3.81(3H,s), 6.85(1H,d,J=15.7Hz), 6.94-7.24(5H,m), 7.31-7.50(2H,m), 7.54(1H,d,J=15.8Hz), 7.84(1H,s), 9.38(1H,s), 10.16(1H,s) 製造例 59 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)-3-クロロシナムアミド mp:112-114 deg CMS:273(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.10(2H,s),

6.28(1H,d,J=7Hz), 6.70-7.00(4H,m), 7.41-7.60(4H,m), 7.67(1H,s), 9.88(1H,s)製造例 60 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノフェニル)-2-クロロシンナムアミド mp:159-161 deg CMS:273(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.11(2H,s), 6.29(1H,d,J=7.6Hz), 6.78=7.08(4H,m), 7.39-7.54(2H,m), 7.54-7.63(1H,m), 7.71-7.83(1H,m), 7.83(1H,d,J=15.6Hz), 9.98(1H,s)製造例 61 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-3-クロロシンナムアミド MS:395(M+Na)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.48(9H,s), 6.90(1H,d,J=15.8Hz), 7.07(1H,d,J=8.1Hz), 7.19(1H,dd,J=8.0Hz,8.0Hz), 7.40-7.62(5H,m), 7.68(1H,s), 7.84(1H,s), 9.40(1H,s), 10.18(1H,s)製造例 62 製造例 64 と同様にして下記の化合物を得た。5-クロロ-2-メキシベンゾニトリル mp:97-99 deg CMS:168(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.92(3H,s), 7.28(1H,d,J=9.1Hz), 7.74(1H,dd,J=9.1Hz,2.7Hz), 7.91(1H,d,J=2.6Hz)製造例 63 製造例 15 と同様にして下記の化合物を得た。5-フルオロ-2-メキシベンゼンカルボチオアミド mp:141-142 deg CMS:184(M-1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.80(3H,s), 7.07(1H,dd,J=9.1Hz,4.5Hz), 7.23(1H,ddd,J=9.0Hz,9.0Hz,3.3Hz), 7.44(1H,dd,J=9.4Hz,3.2Hz), 9.41(1H,s), 10.09(1H,s) 元素分析:計算値:C;51.88,H;4.35,N;7.56 実測値:C;51.82,H;3.98,N;7.39 製造例 64 N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に、ホスホラスオキシクロリド(2.33ml)を 5 deg C で加えた。5 deg C で窒素雰囲気下で 30 分間攪拌し、5-フルオロ-2-メキシベンズアミド(1.40g)を加えた。混合物を 5 deg C で 1 時間攪拌した。水(100ml)中に注ぎ、30 分間放置し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、風乾して、5-フルオロ-2-メキシベンゾニトリル(1.45g)を白色結晶として得た。mp:113-114 deg CIR(KBr):2229cm<sup>-1</sup>MS:152(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.90(3H,s), 7.27(1H,dd,J=9.4Hz,4.2Hz), 7.58(1H,ddd,J=9.2Hz,9.2Hz,3.2Hz), 7.75(1H,dd,J=8.2Hz,3.2Hz)製造例 65 メチル 5-フルオロ-2-メキシベンズアート(2.20g)、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)及びナトリウムメキシド(100mg)の溶液を 100 deg C で 7 時間加熱した。室温に冷却し、酢酸エチル(ml)で希釈し、水(3 回、各 100ml)及び食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を留去し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メタノールで溶出し、5-フルオロ-2-メキシベンズアミド(1.48g)を白色結晶として得た。mp:144-146 deg CIR(KBr):3448,1674cm<sup>-1</sup>MS:170(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.88(3H,s), 7.16(1H,dd,J=9.1Hz,4.4Hz), 7.33(1H,ddd,J=9.1Hz,9.1Hz,3.4Hz), 7.53(1H,dd,J=9.4Hz,3.3Hz), 7.70(2H,s)製造例 66 5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸(2.0g)、炭酸カリウム(4.42g)、及び N,N-ジメチルホルムアミド(25ml)の混合物に、室温でヨウ化メチル(3.98ml)を加えた。室温で 4 時間攪拌し、酢酸エチル(100ml)で希釈し、水(2 回、各 100ml)及び食塩水(2 回、各 100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を留去し、5-フルオロ-2-メキシ安息香酸メチル(2.23g)を黄色液状物として得た。MS:185(M+1), 153(M-CH<sub>3</sub>OH+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.79(3H,s), 3.81(3H,s), 7.18(1H,dd,J=8.7Hz,4.2Hz), 7.35-7.48(2H,m)製造例 67 製造例 25 と同様にして下記の化合物を得た。第三級ブチル 3-ニトロフェニルカルバメイト MS:139(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.50(9H,s), 7.54(1H,dd,J=8.1Hz,8.1Hz), 7.73-7.86(2H,m), 8.48(1H,dd,J=2.1Hz,2.1Hz), 9.91(1H,s)製造例 68 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-(4-シアノフェニル)-2-クロロシンナムアミド mp:206-207 deg CMS:283(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.90(1H,d,J=15.7Hz), 7.42-7.61(3H,m), 7.74-7.98(6H,m), 10.75(1H,s)製造例 69 製造例 15 と同様にして下記の化合物を得た。N-[4-(アミノカルボチオイル)フェニル]-2-クロロシンナムアミド MS:317(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.91(1H,d,J=15.6Hz), 7.40-7.99(9H,m), 9.40(1H,s), 9.74(1H,s), 10.59(1H,s)製造例 70 製造例 13 と同様にして下記の

化合物を得た。4-(2-クロロシンナモイルアミノ)ベンゼンカルバイミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 MS:331(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.84(3H,s), 6.94(1H,d,J=15.6Hz), 7.20-8.00(9H,m), 10.90(1H,s)製造例 71 製造例 82 と同様にて下記の化合物を得た。4-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]ベンゾニトリル MS:211(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.34(3H,s), 7.01-7.11(2H,s), 7.35(1H,dd,J=8.2Hz,4.7Hz), 7.54(1H,dd,J=8.2Hz,1.4Hz), 7.80,7.91(2H,m), 8.40(1H,dd,J=4.7Hz,1.4Hz)製造例 72 製造例 15 と同様にて下記の化合物を得た。4-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]ベンゼンカルボチオアミド MS:245(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.37(3H,s), 6.89-6.96(2H,m), 7.32(1H,dd,J=8.1Hz,4.6Hz), 7.44(1H,dd,J=8.2Hz,1.5Hz), 7.92-7.99(2H,m), 8.35(1H,dd,J=4.6Hz,1.5Hz), 9.42(1H,s), 9.79(1H,s)製造例 73 製造例 13 と同様にて下記の化合物を得た。メチル 4-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]ベンゼンカルバイミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 MS:259(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.45(3H,s), 2.85(3H,s), 7.0-8.2(7H,m)製造例 74 製造例 82 と同様にして下記の化合物を得た。4-[(2-ピリジルメチル)アミノ]ベンゾニトリル MS:210(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.43(2H,d,J=6.1Hz), 6.63-6.70(2H,m), 7.23-7.47(5H,m), 7.75(1H,ddd,J=7.6Hz,7.6Hz,1.8Hz), 8.50-8.56(1H,m)製造例 75 製造例 15 と同様にして下記の化合物を得た。4-[(2-ピリジルメチル)アミノ]ベンゼンカルボチオアミド MS:244(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.43(2H,d,J=6.1Hz), 6.54(2H,d,J=8.9Hz), 7.07(1H,t,J=6.0Hz), 7.22-7.36(2H,m), 7.74(1H,ddd,J=7.7Hz,7.7Hz,1.8Hz), 7.80(2H,d,J=8.9Hz), 8.50-8.57(1H,m), 8.97(1H,s), 9.21(1H,s)製造例 76 製造例 13 と同様にして下記の化合物を得た。メチル 4-[(2-ピリジルメチル)アミノ]ベンゼンカルバイミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 MS:258(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.75(3H,s), 4.54(2H,d,J=6.3Hz), 6.77(2H,d,J=9.0Hz), 7.24-7.32(1H,m), 7.34(1H,d,J=7.9Hz), 7.70-7.83(3H,m), 7.95-8.05(1H,m), 8.51-8.57(1H,m)製造例 77 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]-2-フルオロフェニル]-2-トリフルオロメチルシンナムアミド MS:325(M-BOC+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):1.47(9H,s), 6.4-8.3(9H,m), 9.40(1H,s), 10.02(1H,s)製造例 78 製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-2-トリフルオロメチルシンナムアミド mp:173-175 deg CMS:325(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.00(2H,s), 6.25-6.35(1H,m), 6.91(1H,dd,J=10.9Hz,8.7Hz), 7.14(1H,d,J=15.3Hz), 7.36(1H,dd,J=6.6Hz,2.6Hz), 7.62(1H,dd,J=7.2Hz,7.2Hz), 7.73-7.92(4H,m), 9.80(1H,s)製造例 79 製造例 82 と同様にして下記の化合物を得た。4-[(1-オキシド-3-ピリジル)オキシ]ベンゾニトリル mp:174-176 deg CMS:213(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):7.15(1H,dd,J=8.4Hz,1.8Hz), 7.25-7.35(2H,m), 7.46(1H,dd,J=8.6Hz,6.5Hz), 7.85-7.95(2H,m), 8.13(1H,d,J=6.4Hz), 8.28(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz)製造例 80 製造例 15 と同様にして下記の化合物を得た。4-[(1-オキシド-3-ピリジル)オキシ]ベンゼンカルボチオアミド MS:247(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):7.07(1H,dd,J=8.6Hz,2.1Hz), 7.12-7.20(2H,m), 7.42(1H,dd,J=8.6Hz,6.4Hz), 7.95-8.03(2H,m), 8.09(1H,dd,J=6.4Hz,1.9Hz), 8.18(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 9.50(1H,s), 9.86(1H,s)製造例 81 製造例 13 と同様にして下記の化合物を得た。メチル 4-[(1-オキシド-3-ピリジル)オキシ]ベンゼンカルバイミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 MS:261(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.81(3H,s), 7.15-7.22(1H,m), 7.31-7.43(2H,m), 7.49(1H,dd,J=8.5Hz,6.4Hz), 7.91-8.09(2H,m), 8.14-8.19(1H,m), 8.30(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz)製造例 82 1-アセチルピペラジン(3.84g)、4-フルオロベンゾニトリル(3.03g)、炭酸カリウム(4.15g)及び N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物を 150 deg C で 4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(250ml)、水(250ml)を加え、有機層を分取し、水(100ml)と食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去し

た。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メタノールで溶出し、4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)ベンゾニトリル(3.16g)を白色結晶として得た。mp:103-105 deg CMS:229(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.04(3H,s), 3.29-3.45(4H,m), 3.51-3.61(4H,m), 6.97-7.07(2H,m), 7.55-7.65(2H,m)製造例 83 製造例 15 と同様にして下記の化合物を得た。4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)ベンゼンカルボチオアミド MS:264(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.04(3H,s), 3.20-3.40(4H,m), 3.50-3.64(4H,m), 6.92(2H,d,J=8.9Hz), 7.92(2H,d,J=8.9Hz), 9.17(1H,s), 9.43(1H,s)製造例 84 製造例 13 と同様にして下記の化合物を得た。メチル 4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)ベンゼンカルバイミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 MS:278(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.05(3H,s), 2.77(3H,s), 3.4-3.7(8H,m), 7.08(2H,d,J=9.1Hz), 7.84(2H,d,J=9.1Hz)製造例 85 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-2-シアノシンナムアミド mp:261-263 deg CMS:298(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.50(2H,br s), 6.34(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 6.84(1H,dd,J=1.8Hz,1.8Hz), 7.00(1H,dd,J=1.8Hz,1.8Hz), 7.01(1H,d,J=15.5Hz), 7.61(1H,ddd,J=7.6Hz,7.6Hz,1.4Hz), 7.76(1H,d,J=15.5Hz), 7.75-7.97(3H,m), 10.24(1H,s)製造例 86 製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-3-(2-ピリジリル)-2-プロペンアミド mp:101-103 deg CMS:273(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):5.47(2H,br s), 6.31(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 6.86(1H,dd,J=1.8Hz,1.8Hz), 6.98(1H,dd,J=1.8Hz,1.8Hz), 7.28(1H,d,J=15.3Hz), 7.34-7.44(1H,m), 7.52-7.66(2H,m), 7.86(1H,ddd,J=7.7Hz,7.7Hz,1.8Hz), 8.62-8.65(1H,m), 10.18(1H,s)製造例 87 2-(アミノメチル)ピリジン(20.94g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に2-クロロ-5-ニトロピリジン(13.95g)を加え、室温で5時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ10分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-5-ニトロピリジン(18.87g)を得た。APCl-mass;m/z231(M+H<sup>+</sup>)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.72(2H,d,J=5.6Hz), 6.72(2H,d,J=9.1Hz), 7.2-7.4(2H,m), 7.76(1H,dt,J=1.7Hz,7.7Hz), 8.15(1H,dd,J=2.8Hz,9.4Hz), 8.53(1H,d,J=4.4Hz), 8.67(1H,t,J=5.6Hz), 8.90(1H,d,J=2.8Hz)製造例 88 2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-5-ニトロピリジン(460mg)、鉄粉(555mg)及び塩化アンモニウム(166mg)のエタノール(10ml)と水(1ml)中懸濁液を2時間還流した。不溶物質を濾去し、濾液の溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水とで洗浄した。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して5-アミノ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(0.36g)を得た。APCl-mass;m/z201(M+H<sup>+</sup>)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.29(2H,s), 4.43(1H,d,J=6.1Hz), 6.23(1H,t,J=6.1Hz), 6.37(1H,d,J=8.6Hz), 6.83(1H,dd,J=2.8Hz,8.6Hz), 7.1-7.3(1H,m), 7.29(1H,d,J=8.0Hz), 7.42(1H,d,J=2.7Hz), 7.69(1H,dt,J=1.7Hz,7.6Hz), 8.48(1H,d,J=4.8Hz)製造例 89 3-クロロ-5-ニトロ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(1.16g)、炭(2g)と塩化第二鉄・6水和物(116mg)のテトラヒドロフラン(100ml)中懸濁液にヒドラジン水和物(2.3ml)を加え、混合物を2.5時間還流した。不溶物質を濾去し、濾液の溶媒を留去し、5-アミノ-3-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(1.03g)を得た。APCl-mass;m/z235(M+H<sup>+</sup>)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.54(2H,d,J=5.5Hz), 4.65(2H,broad s), 6.23(1H,t,J=5.6Hz), 7.05(1H,d,J=2.4Hz), 7.1-7.3(2H,m), 7.42(1H,d,J=2.4Hz), 7.70(1H,dt,J=1.8Hz,7.7Hz), 8.4-8.6(2H,m)製造例 90 5-ニトロ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(10g)のアセトニトリル(200ml)中懸濁液にN-クロロスクシンイミド(7.54g)を加え、混合物を60 deg Cで5時間、50 deg Cで14時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、沈殿物を濾取し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥し、3-クロロ-5-ニトロ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(8.87g)を得た。APCl-mass;m/z265(M+H<sup>+</sup>)NMR(DMSO,

$\delta$  ): 4.85(2H,d,J=5.9Hz), 7.3-7.4(2H,m), 7.87(1H,dt,J=1.7 Hz,7.7Hz), 8.45(1H,d,J=2.4Hz), 8.5-8.7(2H,m), 8.86(1H,d,J=2.4Hz) 製造例 91 4-フルオロ-3-ニトロフェニルホルムアミド(5.60g)と炭酸カリウム(5.44g)の N,N-ジメチルホルムアミド(28ml)中懸濁液に 2-ブロモ-3-ブタノン(4.1ml)を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、4-フルオロ-3-ニトロフェニル(1-メチル-2-オキソ-プロピル)ホルムアミド(6.83g)を得た。APCI-mass;m/z255(M+H)NMR(DMSO,  $\delta$  ): 1.32(3H,d,J=7.0Hz), 2.10(3H,s), 4.75(1H,q,J=7.0Hz), 7.78-7.86(2H,m), 8.14-8.19(1H,m), 8.54(1H,s) 製造例 92 4-フルオロ-3-ニトロフェニル(1-メチル-2-オキソ-プロピル)ホルムアミド(6.80g)、酢酸アンモニウム(20.6g)と酢酸(5.30ml)のキシレン(140ml)中懸濁液を 1.5 時間還流した。混合物に酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液(200ml)を加え、その混合物を 10 分間攪拌した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗固形物を酢酸エチルで洗浄し、洗液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール/塩化メチレン(2-4%)で溶出し、1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール(1.29g)を得た。APCI-mass;m/z236(M+H)NMR(DMSO,  $\delta$  ): 2.10(6H,s), 7.75(1H,s), 7.73-7.82(1H,m), 7.87-7.95(1H,m), 8.19-8.23(1H,m) 製造例 93 1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール(480mg)のメタノール(2.5ml)中懸濁液を炭素(10% w/w,50% wet,96mg)上のパラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去し、5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロアニリン(418mg)を得た。APCI-mass;m/z206(M+H)NMR(DMSO,  $\delta$  ): 2.03(3H,s), 2.08(3H,s), 5.46(2H,s), 6.35-6.53(1H,m), 6.69(1H,dd,J=8.0Hz,2.7Hz), 7.10(1H,dd,J=8.5Hz,2.7Hz), 7.53(1H,s) 製造例 94 3-ヨード-4-メトキシピリジン(0.62g)、3-ニトロフェニルボロン酸(0.57g)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(152mg)のジメトキシエタン(10ml)中懸濁液に炭酸ナトリウム水溶液(2M,3.43ml)を加え、混合物を 60 deg C で 6 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、留去した。残渣をシリカゲル 25g を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、n-ヘキサン中 40-80%の酢酸エチルで溶出し、3-(4-メトキシピリジン-3-イル)ニトロベンゼン(84mg)を得た。APCI-mass;m/z231(M+H)<sup>+</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ; 3.90(3H,s), 7.24(1H,d,J=5.8Hz), 7.75(1H,t,J=8.0Hz), 8.00(1H,d,J=8.0Hz), 8.24(1H,dt,J=8.2Hz,1.1Hz), 8.35(1H,t,J=1.0Hz), 8.48(1H,s), 8.53(1H,d,J=7.6Hz) 製造例 95 実施例 91 と同様にして下記の化合物を得た。N-(4-ニトロフェニル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z331(M+H)<sup>+</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ; 4.22(2H,s), 7.3-7.7(4H,m), 7.79(1H,d,J=7.5Hz), 8.08(2H,d,J=9.2Hz), 8.16(1H,d,J=7.5Hz), 8.30(2H,d,J=9.2Hz), 10.94(1H,s) 製造例 96 製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。N-(4-アミノフェニル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z301(M+H)<sup>+</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ; 4.17(2H,s), 4.94(2H,m), 6.56(2H,d,J=9.2Hz), 7.3-7.7(9H,m), 7.96(1H,d,J=6.6Hz), 8.06(1H,d,J=7.3Hz), 9.93(1H,s) 製造例 97 5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジリアミン(516mg)のメタノール(10ml)中とテトラヒドロフラン(5ml)の懸濁液を炭素(50% wet,100mg)上の 10%パラジウムで水素雰囲気下 6 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を留去した。残渣に塩化水素溶液の 4N,1,4-ジオキサン(2ml)中を加え、10 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、N<sup>2</sup>-ピリジン-2-イルメチル-ピリジン-2,5-ジアミン(612mg)を得た。APCI-mass;m/z201(M(フリー)+H)<sup>+</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ; 4.89(2H,s), 6.95(1H,d,J=9.1Hz),

7.59(1H,dd,J=9.1,2.5Hz), 7.7-7.9(3H,m), 8.38(1H,t,J=7.9Hz), 8.77(1H,d,J=5.1Hz)製造例 98 実施例 91 と同様にして下記の化合物を得た。N-(2-クロロ-4-ピリジル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z321(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 4.21(3H,s), 7.3-7.8(6H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.17(1H,d,J=7.2Hz), 8.34(1H,d,J=5.6Hz), 10.91(1H,s)製造例 99 5-[(9H-フルオレン-1-イルカルボニル)アミノ]ニコチン酸メチル(305mg)のメタノール(3ml)とテトラヒドロフラン(3ml)溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(1N,1.15ml)を加え、その混合物を 60 deg C で 2 時間攪拌した。冷却後、混合物に塩酸(1N,1.2ml)を加え、沈殿物を濾取し、5-[(9H-フルオレン-1-イルカルボニル)アミノ]ニコチン酸(270mg)を得た。 APCI-mass;m/z331(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 4.23(2H,s), 7.3-7.5(4H,m), 7.82(1H,d,J=7.1Hz), 7.99(1H,d,J=8.0Hz), 8.15(1H,d,J=7.1Hz), 8.7-8.9(2H,m), 9.15(1H,d,J=2.0Hz), 10.73(1H,s), 13.0-14.0(1H,broad s)製造例 100 2-クロロピリミジン(5.73g)と 2-アミノメチルピリジン(13.53g)の混合液を 140 deg C で 30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで粉碎し、濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥し、N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジニルアミン(5.91g)を得た。 APCI-mass;m/z187.20(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 4.58(2H,d,J=6.3Hz), 6.59(1H,t,J=4.8Hz), 7.2-7.4(2H,m), 7.6-7.8(2H,m), 8.27(2H,d,J=4.7Hz), 8.49(1H,d,J=4.7Hz)製造例 101 N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン(3.0g)の硫酸(10ml)中に硝酸カリウム(6.52g)を少量ずつ加え、混合物を 60 deg C で 14 時間、70 deg C で 20 時間攪拌した。冷却後、混合物を冷水中に注ぎ、4N 水酸化ナトリウム水溶液で PH を 9.0 に調整した。沈殿物を濾取し、水とメタノールで洗浄し、5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジニルアミン(1.57g)を得た。 APCI-mass;m/z232.20(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 4.73(2H,d,J=5.9Hz), 7.2-7.4(2H,m), 7.75(1H,dt,J=1.6Hz,7.7Hz), 8.50(1H,d,J=4.7Hz), 9.08(2H,dd,J=3.4Hz,5.1Hz), 9.28(1H,t,J=5.9Hz)製造例 102 製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリミジニルジアミン APCI-mass;m/z202.27(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 4.4-4.6(4H,m), 6.78(1H,t,J=6.2Hz), 7.2-7.4(2H,m), 7.69(1H,dt,J=1.7Hz,7.7Hz), 7.79(2H,s), 8.47(1H,d,J=4.8Hz)製造例 103 2-アミノメチルピラジン(2.18g)とトリエチルアミン(4.05g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、2-クロロ-5-ニトロピリジン(3.17g)を加えた。混合物を 60 deg C で 6 時間攪拌し、氷水中に注ぎ、10 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、5-ニトロ-N-(2-ピラジニルメチル)-2-ピリジルアミン(4.06g)を得た。 APCI-mass;m/z232.20(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 4.78(2H,d,J=5.9Hz), 6.72(1H,d,J=9.4Hz), 8.16(1H,dd,J=2.8Hz,9.4Hz), 8.5-8.9(4H,m), 8.89(1H,d,J=2.8Hz)製造例 104 実施例 142 と同様にして下記の化合物を得た。3-クロロ-5-ニトロ-N-(2-ピラジニルメチル)-2-ピリジルアミン APCI-mass;m/z266.27,268.27(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 4.87(2H,d,J=6.0Hz), 8.43(1H,d,J=2.4Hz), 8.3-8.5(4H,m), 8.86(1H,d,J=2.4Hz)製造例 105 製造例 138 と同様にして下記の化合物を得た。3-クロロ-N<sup>2</sup>-(2-ピラジニルメチル)-2,5-ピリジニルジアミン APCI-mass;m/z236.27,238.20(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 4.5-4.7(4H,m), 6.32(1H,t,J=5.9Hz), 7.05(1H,d,J=2.4Hz)7.40(1H,d,J=2.4Hz), 8.4-8.7(3H,m)製造例 106 製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。3-(4-メトキシピリジン-3-イル)アニリン APCI-mass;m/z201(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ; 3.81(3H,s), 5.10(2H,s), 6.5-6.7(2H,m), 7.04(1H,d,J=7.8Hz), 7.12(1H,d,J=5.8Hz), 7.5-7.7(1H,m), 8.26(1H,s), 8.41(1H,d,J=5.7Hz)製造例 107 製造例 109 と同

様にして下記の化合物を得た。3-(1-メチル-2-ジフルオロメチル-1H-イミダゾール-5-イル)ニトロベンゼン  
 APCI-mass;m/z254(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;3.78(3H,s), 7.22(1H,t,J=52.1Hz), 7.33(1H,s), 7.81(1H,t,J=7.9Hz), 8.01(1H,d,J=7.9Hz), 8.2-8.4(2H,m)製造例 108 製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。  
 3-(1-メチル-2-ジフルオロメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン  
 APCI-mass;m/z224(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;3.69(3H,s), 5.25(2H,s), 6.5-6.7(3H,m), 7.01(1H,t,J=26.5Hz), 7.1-7.2(2H,m)製造例 109 N-[2-[3-[ヒドロキシ(オキシド)アミノ]フェニル]-2-オキソエチル]アセトアミド(475mg)のトルエン(5ml)溶液に、エチルアミンのエタノール(20% w/v,2ml)溶液と酢酸(1ml)を加えた。混合物を 95 deg C で 30 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。その溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,2% メタノール塩化メチレン中 25g)により精製し、3-(1-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ニトロベンゼン(304mg)を得た。APCI-mass;m/z232(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;1.17(3H,t,J=7.2Hz), 2.39(3H,s), 4.00(2H,q,J=7.2Hz), 7.03(1H,s), 7.75(1H,t,J=7.8Hz), 7.88(1H,d,J=7.8Hz), 8.1-8.3(2H,m)製造例 110 製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。3-(1-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン  
 APCI-mass;m/z202.4(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;1.14(3H,t,J=7.1Hz), 2.34(3H,s), 3.91(2H,q,J=7.1Hz), 5.18(2H,s), 6.4-6.6(3H,m), 6.69(1H,s), 7.0-7.2(1H,m)製造例 111 製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。  
 N<sup>2</sup>-(2-ピラジニルメチル)-2,5-ジアミノピリジン  
 APCI-mass;m/z202(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;4.32(2H,s), 4.49(1H,d,J=6.1Hz), 6.34(1H,t,J=6.1Hz), 6.41(1H,d,J=8.6Hz), 6.84(1H,dd,J=8.6Hz,2.8Hz), 7.41(1H,d,J=2.7Hz), 8.46(1H,s), 8.55(2H,s)製造例 112 5-プロモピリジン(1.0g)の懸濁液に、2-メトキシフェニルボロン酸(1.05g)と炭酸ナトリウム(2.0g)の 95%エタノール(10ml)中を炭素(50%wet,0.4g)上の 10%パラジウムに加え、混合物を 36 時間還流した。溶媒を留去により除去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、混合物を 10 分間攪拌した。触媒を濾過し、濾液中の有機層を分離した。溶液を 1N 水酸化ナトリウム溶液と食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し留去して 2-(ピリジン-5-イル)アニソール(984mg)を得た。  
 APCI-mass;m/z187.2(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;3.82(3H,s), 7.08(1H,dt,J=1.0Hz,7.4Hz), 7.19(1H,d,J=8.0Hz), 7.4-7.6(2H,m), 8.93(2H,s), 9.13(1H,s)製造例 113 2-(ピリジン-5-イル)アニソール(830mg)の硫酸(5ml)中と酢酸(10ml)の懸濁液に、硝酸カリウム(450mg)を 0 deg C で少量ずつ加えた。混合物を 5 deg C で 1 時間攪拌し、氷水に注いだ。懸濁液を 4N 水酸化ナトリウム水溶液で PH8.0 に調整し酢酸エチルで抽出した。有機層を抽出し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取、乾燥して 3-(ピリジン-5-イル)-4-メトキシニトロベンゼン(443mg)を得た。  
 APCI-mass;m/z232(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;3.96(3H,s), 7.42(1H,d,J=9.4Hz), 8.3-8.4(2H,m), 9.02(2H,s), 9.21(1H,s)製造例 114 3-ニトロフェニルイソチオシアネート(1.8g)とアセチルヒドラジン(740mg)の n-ブタノール中懸濁液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.36ml)を加えた。混合物を 8 時間還流し留去した。残渣に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、メタノールで洗浄して乾燥させ、5-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(1.56g)を得た。APCI-mass;m/z237.33(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.14(3H,s), 7.87(1H,t,J=7.9Hz), 7.97(1H,dt,J=8.2Hz,1.6Hz), 8.3-8.5(2H,m), 13.77(1H,broad s)製造例 115 5-メチル-4-(3-ニトロフェニ



ル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(1.0g)の酢酸(20ml)中懸濁液に、亜硝酸ナトリウム(1.17g)水(6ml)溶液を 5 deg C で一滴ずつ加え、混合物を 100 deg C で 4.5 時間攪拌した。溶媒を留去により除去し、残渣に水を加えた。溶液を 1N 水酸化ナトリウム溶液で pH9.0 に調整した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し乾燥させ、3-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-4H-1,2,4 トリアゾール(564mg)を得た。APCI-mass;m/z205(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.39(3H,s), 7.88(1H,t,J=8.0Hz), 8.03(1H,m), 8.37(1H,m), 8.43(1H,t,J=4.1Hz), 8.79(1H,s)製造例 116 製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。3-(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)アニリン APCI-mass;m/z175(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.31(3H,s), 5.49(2H,s), 6.5-6.6(2H,m), 6.67(1H,dd,J=7.9Hz,1.8Hz), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 8.58(1H,s)製造例 117 製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。4-メトキシ-3-(5-ピリミジニル)アニリン APCI-mass;m/z202.27(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;3.66(3H,s), 4.82(2H,m), 6.6-6.8(2H,m), 6.91(1H,dd,J=7.2Hz,2.1Hz), 8.86(2H,s), 9.10(1H,s)製造例 118 2-(3-ニトロフェニル)-1,3-ジオキソラン(12.8g)、塩化アンモニウム(1.75g)、エチルアルコール(100ml)と水(50ml)の混合物にセライト(12.8g)と鉄粉(11.0g)を加え、70 deg C で攪拌した。攪拌を還流下 40 分間続けた。冷却後、反応混合物を酢酸エチル(250ml)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)と食塩水(100ml)で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で脱色し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、油状物として 3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)アニリン(9.76g)を得た。MS:166(M+1)NMR(DMSO, δ ):3.8-4.1(4H,m), 5.10(2H,br s), 5.55(1H,s), 6.4-6.7(3H,m), 7.00(1H,t,J=7.7Hz)製造例 119 実施例 156 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(6.29g)MS:358(M+1)NMR(DMSO, δ ):3.8-4.2(4H,m), 4.20(2H,br s), 5.75(1H,s), 7.18(1H,d,J=7.6Hz), 7.2-8.1(9H,m), 8.11(1H,d,J=7.0Hz), 10.40(1H,s)製造例 120 N-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(5.90g)のテトラヒドロフラン(110ml)中懸濁液に、1N 塩酸(20ml)を室温で加えた。3 時間攪拌後、反応生成物を酢酸エチル(300ml)で希釈し、水(2X100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100ml)、食塩水(100ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。留去して得られた残渣を酢酸エチル(40ml)で粉碎し、N-(3-ホルミルフェニル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(4.44g)の淡褐色結晶を得た。MS:314(M+1)NMR(DMSO, δ ):4.22(2H,br s), 7.3-7.9(7H,m), 7.9-8.2(3H,m), 8.45(1H,br s), 10.04(1H,s), 10.63(1H,br s)製造例 121 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。2-クロロ-N-(3-ニトロベンジル)-4-ピリジルアミン MS:264(M+1)NMR(DMSO, δ ):4.52(2H,d,J=6.2Hz), 6.5-6.7(2H,m), 7.5-7.9(4H,m), 8.0-8.3(2H,m)製造例 122 製造例 118 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノベンジル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)アミン MS:234(M+1)NMR(DMSO, δ ):4.16(2H,d,J=5.8Hz), 5.06(2H,br s), 6.36-6.6(5H,m), 6.97(1H,t,J=7.6Hz), 7.39(1H,t,J=5.8Hz), 7.79(1H,d,J=5.8Hz)製造例 123 2-クロロ-N-(3-ニトロベンジル)-4-ピリジルアミン(264mg)のメタノール(10ml)中懸濁液に、炭素(10%,50%wet,50mg)上のパラジウムを加え、得られた混合物を水素常圧下で 3 時間水素添加した。触媒を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し N-(3-アミノベンジル)-N-(4-ピリジル)アミン(232mg)を得た。MS:200(M+1)NMR(DMSO, δ ):4.36(2H,d,J=5.8Hz), 6.4-6.6(3H,m), 6.7-7.2(3H,m), 8.15(2H,d,J=6.5Hz), 9.22(1H,t,J=5.8Hz)製造例 124 1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(1.87g)、イミダゾール(143mg)とアセトニトリル(27ml)の混合物にアセトニトリル(7ml)とイミダゾール(477mg)中の 3-ニトロベンジルアミン・塩酸塩(1.32g)の懸濁液を 2-4 deg C で加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物に 4-フルオロ-1,2-ベンゼンジアミン(1.77g)を攪拌下に加えた。反応混合物を 50 deg C で 3 時間、室温で 20

時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を留去し、残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン=2/3 で溶出し、N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-N'-(3-ニトロベンジル)チオ尿素 (2.28g) を得た。MS:321(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.80(2H,d,J=5.9Hz), 5.17(2H,br s), 6.2-6.6(2H,m), 6.8-7.1(1H,m), 7.61(1H,t,J=7.9Hz), 7.78(1H,d,J=7.7Hz), 7.8-8.2(3H,m), 9.00(1H,br s)製造例 125 N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-N'-(3-ニトロベンジル)チオ尿素(2.03g)のトルエン(50ml)中懸濁液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.82g)を室温で加えた。混合物を 110 deg C で 30 分間熱した。冷却後、酢酸エチル(50ml)で希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(80ml)、水(2X50ml)、食塩水(50ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し酢酸エチルで溶出し、5-フルオロ-N-(3-ニトロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン(676mg)の結晶を得た。MS:287(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.64(2H,d,J=6.1Hz), 6.5-6.8(1H,m), 6.8-7.2(2H,m), 7.2-7.6(1H,m), 7.63(1H,t,J=7.9Hz), 7.83(1H,d,J=7.6Hz), 8.12(1H,d,J=8.2Hz), 8.24(1H,br s), 11.00(1H,br s)製造例 126 製造例 118 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノベンジル)-5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン MS:257(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.35(2H,d,J=6.1Hz), 5.01(2H,br s), 6.3-6.8(4H,m), 6.8-7.2(4H,m)製造例 127 製造例 124 と同様にして下記の化合物を得た。N-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-N'-(3-ニトロベンジル)チオ尿素 MS:333(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.67(3H,s), 4.79(2H,d,J=5.9Hz), 4.87(2H,br s), 6.18(1H,dd,J=2.7Hz,8.6Hz), 6.34(1H,d,J=2.7Hz), 6.84(1H,d,J=8.6Hz), 7.60(1H,t,J=7.8Hz), 7.7-7.9(2H,m), 8.0-8.2(2H,m), 8.95(1H,br s)製造例 128 製造例 125 と同様にして下記の化合物を得た。5-メトキシ-N-(3-ニトロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン MS:299(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.69(3H,s), 4.62(2H,d,J=6.0Hz), 6.4-6.6(1H,m), 6.73(1H,br s), 6.9-7.4(2H,m), 7.62(1H,t,J=7.9Hz), 7.84(1H,d,J=7.7Hz), 8.0-8.2(1H,m), 8.24(1H,br s), 10.7-10.9(1H,m)製造例 129 製造例 118 と同様にして下記の化合物を得た。N-(3-アミノベンジル)-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン MS:269(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.69(3H,s), 4.33(2H,d,J=6.0Hz), 5.00(2H,br s), 6.3-6.6(4H,m), 6.72(1H,d,J=2.3Hz), 6.8-7.1(3H,m), 10.51(1H,br s)製造例 130 5-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(400mg)とモルフォリン(5ml)の混合物を還流下で 36 時間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチル(50ml)で希釈し、水(30ml)で 2 回洗浄した。分取した有機層を留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルで粉砕し、粗結晶を得た。粗結晶を塩化メチレン中で溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で脱色し、濾過した。イソプロピルエーテルで粉砕して得られた残渣を留去し、4-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-ニトロフェニル]モルフォリン(327mg)を純結晶として得た。MS:303(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.36(3H,s), 3.2-3.4(4H,m), 3.57(3H,s), 3.6-3.9(4H,m), 7.03(1H,s), 7.3-7.4(1H,m), 7.5-7.7(2H,m)製造例 131 4-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-ニトロフェニル]モルフォリン(320mg)、活性炭(480mg)とテトラヒドロフラン(4.8ml)の混合物に、塩化第三鉄・6 水和物(32mg)とヒドラジン・1 水和物(0.48ml)を加えた。その混合物を 80 deg C で 1 時間加熱した。冷却後、反応混合物を留去した。得られた残渣を酢酸エチル(50ml)で希釈し、水(40ml)で 2 回と食塩水(30ml)で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶液を留去し、3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-モルフォリル)アニリン(277mg)を結晶として得た。MS:273(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.31(3H,s), 2.9-3.1(4H,m), 3.48(3H,s), 3.6-3.8(4H,m), 5.03(2H,br s), 6.0-6.2(3H,m), 6.71(1H,s)製造例 132 3,5-ジアミノクロロベンゼン(3.0g)のギ

酸(30ml)溶液を 12 時間還流した。冷却後、混合物を氷水中に注ぎ、10 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、N-(3-クロロ-5-ホルミルアミノフェニル)ホルムアミド (3.64g) を得た。APCI-mass;m/z199.07(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;7.48(2H,s), 7.73(1H,s), 8.28(2H,s), 10.41(2H,s)製造例 133 3,5-ジニトロベンゾニトリル (2.75g)のメタノール(15ml)中とテトラヒドロフラン(15ml)の懸濁液を炭素(50%wet)上の 10%パラジウムで水素雰囲気下 6 時間水素添加した。触媒を濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し 0-1%メタノールの塩化メチレン中で溶出して、3-シアノ-5-ニトロアニリン (951mg)を得た。ESI-mass;m/z162.3(M-H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;6.33(2H,s), 7.24(1H,s), 7.6-7.8(2H,m)製造例 134 製造例 132 と同様にして下記の化合物を得た。N-ホルミル-3-シアノ-5-ニトロアニリン APCI-mass;m/z190.20(M-H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;8.32(1H,s), 8.44(2H,m), 8.76(1H,s), 10.94(1H,s)製造例 135 N-ホルミル-3-シアノ-5-ニトロアニリン(994mg)と炭酸カリウム(862mg)の N,N-ジメチルホルムアミド (10ml)中懸濁液に、2-ブromo-3-ブタノン(864mg)を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ留去した。残渣に酢酸アンモニウム(4.01g)を加え、酢酸(1ml)のキシレン(20ml)中を 30 分間還流した。混合物に酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加え、混合物を 10 分間還流した。水層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 25g を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、2%メタノール/塩化メチレンで溶出して、4,5-ジメチル-1-(3-シアノ-5-ニトロフェニル)イミダゾール (0.81g) を得た。APCI-mass;m/z243.13(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.16(3H,s), 7.87(1H,s), 8.50(1H,t,J=1.7Hz), 8.55(1H,m), 8.81(1H,t,J=1.7Hz)製造例 136 N-(3-クロロ-5-ホルミルアミノフェニル)ホルムアミド(1g)の N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中懸濁液に 60%水素化ナトリウムの鉱油分散中(201mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 2-ブromo-3-ブタノン(760mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去し、N-[3-クロロ-5-[ホルミル-(1-メチル-2-オキソプロピル)アミノ]フェニル]ホルムアミド (560mg) を得た。APCI-mass;m/z268.73(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;1.32(3H,d,J=7.1Hz), 2.14(3H,s), 4.66(1H,q,J=7.1Hz), 7.1-7.3(2H,m), 7.42(1H,s), 7.73(1H,s), 8.3-8.5(2H,m), 10.51(1H,s)製造例 137 N-[3-クロロ-5-[ホルミル-(1-メチル-2-オキソプロピル)アミノ]フェニル]ホルムアミド(443mg)と酢酸アンモニウム (1.27g)と酢酸(0.5ml)のキシレン(10ml)中懸濁液を 130 deg C で 30 分間攪拌した。混合物に酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加え、混合物を 10 分間攪拌した。水層を抽出し水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。残渣を 6N 塩酸(1ml)とメタノール(1ml)に溶解させ溶液を 1 時間攪拌した。混合液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)と酢酸エチル(20ml)を加えた。抽出した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで粉碎し、濾取し乾燥させ、4,5-ジメチル-1-(3-クロロ-5-アミノフェニル)イミダゾール (287mg) を得た。APCI-mass;m/z222.33,224.37(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.06(3H,s), 2.08(3H,s), 5.75(2H,s), 6.44(1H,t,J=1.9Hz), 6.52(1H,t,J=1.9Hz), 6.64(1H,t,J=1.9Hz), 7.58(1H,s)製造例 138 4,5-ジメチル-1-(3-シアノ-5-ニトロフェニル)イミダゾール(125mg)、塩化鉄(III)(8mg)、炭(120mg)のテトラヒドロフラン(1ml)の懸濁液に、水和ヒドラジン(0.15ml)を加え、混合物を 80 deg C で 1 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を酢酸エチルで希釈した。溶液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム

ムで乾燥させ溶媒を留去し、4,5-ジメチル-1-(3-シアノ-5-アミノフェニル)イミダゾール (106mg) を得た。  
 APCI-mass;m/z213.20(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;2.07(3H,s), 2.08(3H,s), 5.94(2H,s), 6.79(1H,t,J=2.0Hz), 6.9-7.2(2H,m), 7.62(1H,s)製造例 139 3,5-ジニトロアニソール(5.0g)のメタノール(25ml)中とテトラヒドロフラン(25ml)の懸濁液を炭素(50%wet)上の 10%パラジウムで水素雰囲気下 7 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣にギ酸(50ml)を加え混合物を 1 時間還流した。冷却後、混合物を水に注入した。沈殿物を濾取し、乾燥した。沈殿物をシリカゲル 50g を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、30-50%酢酸エチルのヘキサン中で溶出し、N-ホルミル-3-メトキシ-5-ニトロアニリン (1.73g) を得た。  
 APCI-mass;m/z195.07(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;3.89(3H,s), 7.4-7.6(2H,m), 8.14(1H,t,J=1.9Hz), 8.37(1H,s), 10.63(1H,s)製造例 140 製造例 135 と同様にして下記の化合物を得た。4,5-ジメチル-1-(3-メトキシ-5-ニトロフェニル)イミダゾール  
 APCI-mass;m/z248.20(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;2.12(3H,s), 2.14(3H,s), 3.94(3H,s), 7.50(1H,t,J=2.1Hz), 7.7-7.9(2H,m)製造例 141 4,5-ジメチル-1-(3-メトキシ-5-ニトロフェニル)イミダゾール(500mg)のメタノール(10ml)中懸濁液を炭素(50%wet,100mg)上の 10%パラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、4,5-ジメチル-1-(3-メトキシ-5-アミノフェニル)イミダゾールを得た。  
 APCI-mass;m/z218.33(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;2.06(3H,s), 2.08(3H,s), 3.69(3H,s), 5.41(2H,s), 6.04(1H,t,J=2.0Hz), 6.09(1H,t,J=2.0Hz), 6.18(1H,t,J=2.0Hz), 7.52(1H,s)製造例 142 4-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール(3.2g)のアセトニトリル(2ml)中懸濁液にN-クロロスクシンイミド(2.73g)を加え、混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 50g を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、30%酢酸エチルの n-ヘキサン中で溶出して、5-クロロ-4-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール(642mg)を得た。APCI-mass;m/z238.27(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;2.18(3H,s), 7.8-8.1(2H,m), 8.08(1H,s), 8.3-8.5(2H,m)製造例 143 製造例 138 と同様にして下記の化合物を得た。3-(5-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン  
 APCI-mass;m/z208.20,210.13(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;2.13(3H,s), 5.47(2H,s), 6.5-6.7(3H,m), 7.15(1H,t,J=7.9Hz), 7.80(1H,s)製造例 144 2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン(967mg)と 2-ピリジルメタンアミン(1.7ml)のテトラヒドロフラン(10ml)中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ 1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、3-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン(985mg)を得た。  
 APCI-mass;m/z245(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.25(3H,s), 4.79(2H,d,J=5.9Hz), 7.23(1H,d,J=7.4Hz), 7.26(1H,d,J=7.7Hz), 7.71(1H,td,J=7.7Hz,1.8Hz), 8.01(1H,t,J=5.9Hz), 8.08(1H,t,J=2.6Hz), 8.49-8.53(1H,m), 8.77(1H,d,J=2.6Hz)製造例 145 3-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン(970mg)のメタノール(15ml)とテトラヒドロフラン(15ml)中懸濁液を炭素上のパラジウム(10%w/w,50%wet,450mg)で水素雰囲気下 5 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、3-メチル-N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジジアミン(851mg)を得た。  
 APCI-mass;m/z215(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.07(3H,s), 4.24(2H,s), 4.53(2H,d,J=5.8Hz), 5.75(1H,t,J=5.8Hz), 6.73(1H,d,J=2.6Hz), 7.16-7.28(3H,m), 7.66(1H,td,J=7.6Hz,1.8Hz), 8.47(1H,d,J=4.0Hz)製造例 146 2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(226mg)と 2-ピリジルメタンアミン(0.2ml)のテトラヒドロフラン(2.0ml)中混合物を 18 時間攪拌した。

混合物を水に注ぎ入れ 1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥して 5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン (277mg) を得た。

APCI-mass; m/z 299 (M+1) NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ; 4.86(2H, s), 7.24(1H, d, J=7.6Hz), 7.27(1H, d, J=5.1Hz), 7.75(1H, td, J=7.6Hz, 1.8Hz), 8.46(1H, s), 8.47(1H, s), 8.51(1H, dd, J=6.3Hz, 1.6Hz), 9.08(1H, d, J=2.6Hz) 製造例 147 5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン (265mg) のメタノール (3.0ml) とテトラヒドロフラン (3.0ml) 中懸濁液を炭素 (10%w/w, 50%wet, 82mg) 上のパラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-2,5-ピリジルジアミン (240mg) を得た。

APCI-mass; m/z 269 (M+1) NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ; 4.59(2H, d, J=5.4Hz), 4.74(2H, s), 6.27(1H, t, J=5.4Hz), 7.19(1H, s), 7.20(1H, s), 7.25(1H, s), 7.70(2H, td, J=7.6Hz, 1.7Hz), 8.49(1H, d, J=4.6Hz) 製造例 148 2-クロロ-5-ニトロピリジン (650mg)、N-メチル(2-ピリジル)メタンアミン (600mg) とトリエチルアミン (0.7ml) のテトラヒドロフラン (6ml) 中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ 1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥して N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (563mg) を得た。

APCI-mass; m/z 245 (M+1) NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ; 3.27(3H, s), 5.01(2H, s), 6.83(1H, d, J=9.5Hz), 7.23(1H, d, J=7.4Hz), 7.28(1H, dd, J=7.5Hz, 4.9Hz), 7.76(1H, td, J=7.7Hz, 1.8Hz), 8.23(1H, dd, J=9.5Hz, 2.8Hz), 8.51(1H, d, J=4.1Hz), 8.95(1H, d, J=2.8Hz) 製造例 149 N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (200mg) のメタノール (3.0ml) とテトラヒドロフラン (3.0ml) 中懸濁液を炭素 (10%w/w, 50%wet, 93mg) 上のパラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン (174mg) を得た。

APCI-mass; m/z 215 (M+1) NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ; 2.97(3H, s), 4.41(2H, br), 4.70(2H, s), 6.47(1H, d, J=8.7Hz), 6.91(1H, dd, J=5.8Hz, 2.8Hz), 7.07(1H, d, J=7.8Hz), 7.21(1H, dd, J=6.4Hz, 4.9Hz), 7.55(1H, d, J=2.4Hz), 7.67(1H, td, J=7.7Hz, 1.8Hz), 8.48(1H, d, J=2.8Hz) 製造例 150 N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (194mg) と N-クロロスクシンイミド (135mg) のアセトニトリル (2.5ml) 中混合物を窒素雰囲気下で 60 deg C、4 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (30ml)、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、3-クロロ-N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (216mg) を得た。

APCI-mass; m/z 279 (M+1) NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ; 3.32(3H, s), 5.03(2H, s), 7.26-7.35(2H, m), 7.77(1H, td, J=7.7Hz, 1.8Hz), 8.40(1H, d, J=2.4Hz), 8.51(1H, dt, J=3.8Hz, 0.8Hz), 8.91(1H, d, J=2.4Hz) 製造例 151 3-クロロ-N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (200mg) と活性炭 (330mg) のテトラヒドロフラン (4.0ml) 中懸濁液に、塩化第三鉄六水和物 (20mg) とヒドラジン-水和物 (0.4ml) を加え、2 時間還流した。冷却後、反応生成物を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、3-クロロ-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン (185mg) を得た。

APCI-mass; m/z 249 (M+1) NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ; 2.66(3H, s), 4.29(2H, s), 5.15(2H, s), 7.07(1H, d, J=2.5Hz), 7.20-7.26(1H, m), 7.44(1H, d, J=7.8Hz), 7.59(1H, d, J=2.5Hz), 7.74(1H, td, J=7.7Hz, 1.8Hz), 8.45-8.48(1H, m) 製造例 152 2-クロロ-5-ニトロピリジン (665mg)、(4-メチル-2-ピリジル)メタンアミン (1.0g) とトリエチルアミン (0.53ml) のテトラヒドロフラン (8ml) 中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥

し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 100g、1-4%メタノール/塩化メチレン溶出)により精製し、N-[(4-メチル-2-ピリジル)メチル]-5-ニトロ-ピリジンアミン(300mg)を得た。APCI-mass;m/z245(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.29(3H,s), 4.80(2H,d,J=5.3Hz), 6.71(1H,d,J=8.8Hz), 7.11(1H,d,J=5.1Hz), 7.16(1H,s), 8.15(1H,dd,J=9.4Hz,2.8Hz), 8.38(1H,d,J=5.0Hz), 8.63(1H,t,J=5.3Hz), 8.90(1H,d,J=2.8Hz)製造例 153 N-[(4-メチル-2-ピリジル)メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン(150mg)のメタノール(2.0ml)とテトラヒドロフラン(2.0ml)中懸濁液を炭素(10%w/w,50%wet,56mg)上のパラジウムで水素雰囲気下 6 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N<sup>2</sup>-[(4-メチル-2-ピリジル)メチル]-2,5-ピリジルジアミン(133mg)を得た。APCI-mass;m/z215(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.25(3H,s), 4.29(2H,br), 4.38(2H,d,J=6.1Hz), 6.17(1H,t,J=6.1Hz), 6.36(1H,d,J=8.6Hz), 6.82(1H,dd,J=2.8Hz,8.6Hz), 7.04(1H,d,J=5.0Hz), 7.13(1H,s), 7.42(1H,d,J=2.7Hz), 8.33(1H,d,J=5.0Hz)製造例 154 2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.35g)、(3-メチル-2-ピリジル)メタンアミン(4.2g)とトリエチルアミン(4.7ml)のテトラヒドロフラン(20ml)中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、ジイソプロピルエーテルとメタノールで粉碎し、乾燥し、N-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン(776mg)を得た。APCI-mass;m/z245(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.34(3H,s), 4.71(2H,d,J=4.9Hz), 6.79(1H,d,J=9.2Hz), 7.24(1H,dd,J=7.6Hz,4.8Hz), 7.61(1H,dd,J=7.6Hz,0.8Hz), 8.13(1H,dd,J=9.3Hz,2.7Hz), 8.37(1H,dd,J=4.8Hz,1.1Hz), 8.48(1H,br), 8.92(1H,d,J=2.7Hz)製造例 155 N-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン(200mg)のメタノール(3.0ml)とテトラヒドロフラン(3.0ml)中懸濁液を炭素(10%w/w,50%wet,90mg)上のパラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N<sup>2</sup>-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]-2,5-ピリジルジアミン(147mg)を得た。APCI-mass;m/z215(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.31(3H,s), 4.31(2H,br), 4.40(2H,d,J=5.1Hz), 5.98(1H,t,J=5.1Hz), 6.49(1H,d,J=8.6Hz), 6.85(1H,dd,J=8.6Hz,2.8Hz), 7.20(1H,dd,J=7.5Hz,4.8Hz), 7.49(1H,d,J=2.6Hz), 7.57(1H,d,J=7.4Hz), 8.36(1H,d,J=4.8Hz)製造例 156 2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.0g)、[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メタンアミン・塩酸塩(1.86g)とトリエチルアミン(1.7ml)のテトラヒドロフラン(10ml)中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、N-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン(1.12g)を得た。APCI-mass;m/z333(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;4.94(2H,d,J=5.6Hz), 6.79(2H,d,J=9.0Hz), 8.16(1H,dd,J=9.3Hz,2.8Hz), 8.49(1H,s), 8.66(1H,br), 8.87(1H,d,J=2.8Hz), 8.89(1H,s)製造例 157 N-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン(300mg)のメタノール(3.0ml)とテトラヒドロフラン(3.0ml)中懸濁液を炭素(10%w/w,50%wet,85mg)上のパラジウムで水素雰囲気下 6 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N<sup>2</sup>-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2,5-ピリジルジアミン(315mg)を得た。APCI-mass;m/z303(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;4.72(2H,s), 6.55(2H,br), 6.70(1H,d,J=8.9Hz), 7.03-7.15(3H,m), 7.52(1H,d,J=8.3Hz), 8.88(1H,s)製造例 158 2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.0g)と 3-ピリジルメタンアミン(1.28ml)のテトラヒドロフラン(10ml)中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、5-ニトロ-N-(3-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン(1.08g)を得た。APCI-mass;m/z231(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):

$\delta$  : 4.65(2H,d,J=5.8Hz), 6.65(1H,d,J=9.3Hz), 7.36(1H,dd,J=7.7Hz,4.8Hz),  
 7.73(1H,dd,J=1.8Hz,7.8Hz), 8.15(1H,dd,J=9.3Hz,2.8Hz),  
 8.47(1H,dd,J=4.8Hz,1.5Hz), 8.57(1H,d,J=1.9Hz), 8.62(1H,t,J=5.7Hz),  
 8.92(1H,d,J=2.8Hz)製造例 159 5-ニトロ-N-(3-ピリジルメチル)-2-ピリジンア  
 ミン(400mg)のメタノール(5.0ml)とテトラヒドロフラン(5.0ml)中懸濁液を炭素  
 (10%w/w,50%wet,160mg)上のパラジウムで水素雰囲気下 6 時間水素添加  
 した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N<sup>2</sup>-(3-ピリジルメチル)-2,5-  
 ピリジルジアミン (330mg) を得た。APCI-mass;m/z201(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  : 4.31(2H,br), 4.36(2H,d,J=6.2Hz), 6.21(1H,t,J=6.2Hz), 6.34(1H,d,J=8.6Hz),  
 6.82(1H,dd,J=8.6Hz,2.8Hz), 7.29(1H,dd,J=7.8Hz,4.8Hz),  
 7.43(1H,d,J=2.7Hz), 7.69(1H,d,J=7.8Hz), 8.40(1H,dd,J=4.8Hz,1.5Hz),  
 8.52(1H,d,J=1.9Hz)製造例 160 2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.0g)と 2-(2-ピリジ  
 ル)エチルアミン(1.66ml)のテトラヒドロフラン(6.5ml)中混合物を 18 時間攪  
 拌した。混合物を水に注ぎ入れ、1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取  
 し、水で洗浄し、乾燥し、5-ニトロ-N-[2-(2-ピリジル)エチル]-2-ピリジンアミン  
 (1.5g) を得た。APCI-mass;m/z245(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  : 3.02(2H,t,J=7.3Hz), 3.78(2H,br), 6.55(1H,d,J=9.4Hz),  
 7.23(1H,dd,J=7.6Hz,4.8Hz), 7.28(1H,d,J=7.9Hz),  
 7.71(1H,td,J=7.7Hz,1.8Hz), 8.09(1H,d,J=7.2Hz), 8.21(1H,br),  
 8.51(1H,d,J=4.8Hz), 8.92(1H,d,J=2.7Hz)製造例 161 5-ニトロ-N-[2-(2-ピリジ  
 ル)エチル]-2-ピリジンアミン(200mg)のメタノール(3.0ml)とテトラヒドロフラン  
 (3.0ml)中懸濁液を炭素(10%w/w,50%wet,80mg)上のパラジウムで水素雰  
 囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾過し、濾液を減圧下で留去して、  
 N<sup>2</sup>-[2-(2-ピリジル)エチル]-2,5-ピリジルジアミン(184mg)を得た。  
 APCI-mass;m/z215(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  : 2.93(2H,t,J=7.4Hz),  
 3.47(2H,td,J=7.4Hz,5.9Hz), 4.27(2H,s), 5.60(1H,t,J=5.9Hz),  
 6.29(1H,d,J=8.6Hz), 6.81(1H,dd,J=8.6Hz,2.8Hz),  
 7.20(1H,dd,J=7.5Hz,4.9Hz), 7.25(1H,d,J=8.6Hz), 7.47(1H,d,J=2.7Hz),  
 7.68(1H,td,J=7.6Hz,1.9Hz), 8.48(1H,d,J=4.0Hz)製造例 162 5-クロロ-1,3-ベン  
 ゼンジアミン(1.43g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に 0 deg C 室素雰囲気  
 下で n-ブチルリチウム(5.8ml)をヘキサン滴下に加えた。沈殿が生じた。30  
 分攪拌し、3-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール(0.77g)を一度に加えた。0  
 deg C で 1 時間放置後、冷水槽を取り除き、室温で透明黒色溶液に溶解す  
 るまで 1 時間攪拌した。水(10ml)を滴下し、酢酸エチル(100ml)、水(100ml)  
 を加え、分離した。1N 塩酸(2ml)を加えた水(50ml)で 3 回、飽和炭酸水素ナ  
 トリウム水溶液で 2 回と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過  
 し、溶媒を留去した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(塩化メチ  
 レン/メタノール)により精製し、次いで塩化メチレンで再結晶し、N-1-(1,2-ベン  
 ゼンイソオキサゾール-3-イル)-5-クロロ-1,3-ベンゼンジアミン(0.63g)を緑色  
 結晶として得た。mp192-194 deg CMS:260(M+1)NMR(DMSO,  
 $\delta$  ): 5.49(2H,s), 6.23(1H,dd,J=1.8Hz,1.8Hz), 6.92(2H,s), 7.32-7.41(1H,m),  
 7.58-7.70(2H,m), 8.13(1H,d,J=7.9Hz), 9.42(1H,s) 元素分析: 計算値  
 +(H<sub>2</sub>O)<sub>0.05</sub>: C;59.92,H;3.91,N;16.12 実測値: C;60.15,H;4.02,N;15.76 製造例  
 163 製造例 13 と同様にして下記の化合物を得た。メチル 4-(4-アセチル-1-  
 ピペラジニル)ベンゼンカルブイミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 MS:278(フ  
 リー 体 +1)NMR(DMSO,  $\delta$  ): 2.05(3H,s), 2.77(3H,s), 3.4-3.7(8H,m),  
 7.08(2H,d,J=9.1Hz), 7.84(2H,d,J=9.1Hz)製造例 164 7-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベン  
 ゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(157mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩  
 化オキサリル(0.16ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を  
 室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。3-アミ  
 ノピリジン(66mg)の塩化メチレン(3ml)とピリジン(0.17ml)中懸濁液に、上記  
 で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を

室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノール-イソプロピルエーテルで再結晶し、濾取し、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド (168mg) を得た。APCI-mass;m/z301(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.98(2H,t,J=4.3Hz), 4.27(2H,t,J=4.6Hz), 7.01(1H,d,J=8.7Hz), 7.2-7.5(3H,m), 7.56(1H,d,J=2.6Hz), 8.11(1H,dq,J=8.3Hz,1.5Hz), 8.29(1H,dd,J=4.7Hz,1.4Hz), 8.85(1H,d,J=2.1Hz), 10.16(1H,s)製造例 165 8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(103mg)の塩化メチレン(1ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.1ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。3-アミノピリジン(49mg)の塩化メチレン(2ml)とピリジン(0.17ml)中懸濁液に、上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(2ml)中溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールとイソプロピルエーテルで粉砕して、8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド (103mg) を得た。APCI-mass;m/z297(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.94(2H,t,J=4.6Hz), 3.77(3H,s), 4.26(2H,t,J=4.6Hz), 6.55(1H,d,J=2.5Hz), 6.68(1H,dd,J=2.3Hz,8.6Hz), 7.26(1H,s), 7.3-7.5(2H,m), 8.10(1H,d,J=8.4Hz), 8.27(1H,d,J=3.4Hz), 8.85(1H,d,J=2.3Hz), 10.06(1H,s)製造例 166 8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(103mg)の塩化メチレン(1ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.1ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。3-アミノピリジン(49mg)の塩化メチレン(2ml)とピリジン(0.17ml)中懸濁液に、上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(2ml)中溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールとイソプロピルエーテルで粉砕して、8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド (62mg) を得た。APCI-mass;m/z297(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.93(2H,t,J=4.5Hz), 3.77(3H,s), 4.26(2H,t,J=4.6Hz), 6.55(1H,d,J=2.5Hz), 6.69(1H,dd,J=2.6Hz,8.4Hz), 7.25(1H,s), 7.38(1H,d,J=8.6Hz), 7.68(2H,d,J=6.1Hz), 8.43(2H,d,J=6.1Hz), 10.21(1H,s)製造例 167 製造例 16と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-プロペンアミド MS:312(M+1)NMR(DMSO, δ );5.43(2H,s), 6.28(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 6.77(1H,d,J=15.6Hz), 6.82(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 7.02(1H,dd,J=1.9Hz,1.9Hz), 7.18-7.25(2H,m), 7.44-7.50(1H,m), 7.74(1H,d,J=15.6Hz), 7.83(1H,s), 7.91-7.97(1H,m), 9.81(1H,s), 11.64(1H,s)製造例 168 5-ブロモニコチン酸(1.01g)とトリエチルアミン(0.73ml)の第三級-ブタノール(15ml)中懸濁液にジフェニルホスホリルアザイド(1.08ml)を加えた。混合物を6時間還流し酢酸エチルで希釈した。溶液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 50gを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、2%メタノールの塩化メチレン中で溶出して、3-ブロモ-5-第三級-ブトキシカルボニルアミノピリジン (1.12g) を得た。ESI-mass;m/z295(M+Na<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;1.53(9H,s), 6.78(1H,broad s), 8.34(3H,s)製造例 169 3-ブロモ-5-第三級-ブトキシカルボニルアミノピリジン(410mg)、ジエチル(3-ピリジル)ボラン(287mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(87mg)、テトラ-n-臭化アンモニウムブチル(48mg)のテトラヒドロフラン(10ml)中懸濁液に炭酸カ



リウム粉末(297mg)を加え、混合物を 12 時間還流した。冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水、食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 25g を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、5%メタノールの塩化メチレン中で溶出して、[3,3'-]ピピリジル 5-イル-カルバミン酸第三級-ブチルエステル(201mg)を得た。ESI-mass; $m/z$ 294( $M+Na^+$ ) $^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ;1.54(9H,s), 6.83(1H,broad s), 7.3-7.5(1H,m), 7.91(1H,dt,J=8.0Hz,J=2.0Hz), 8.30(1H,s), 8.43(1H,d,J=2.5Hz), 8.51(1H,d,J=2.0Hz), 8.65(1H,dd,J=4.9Hz,J=1.6Hz), 8.87(1H,d,J=1.7Hz)製造例 170 [3,3'-]ピピリジル 5-イル-カルバミン酸第三級-ブチルエステル(100mg)のメタノール(1ml)溶液に 12N 塩酸(0.5ml)を加えた。混合液を 18 時間攪拌し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで粉碎し、濾過し、乾燥し、3-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)ピリジン二塩酸塩(84mg)を得た。ESI-mass; $m/z$ 172( $M$ (フリー体)+ $H^+$ ) $^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ;7.9-8.1(3H,m), 8.14(1H,d,J=2.3Hz), 8.50(1H,d,J=1.4Hz), 8.55(1H,d,J=8.6Hz), 8.87(1H,dd,J=5.4Hz,1.4Hz), 9.16(1H,d,J=1.8Hz)製造例 171 9H-フルオレン-1-カルボン酸(0.49g)の塩化メチレン(2ml)溶液に室温で塩化オキサリル(0.4ml)と触媒量の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド(二滴)を順次加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を真空で留去し、その残渣を塩化メチレン(5ml)中に加え、9H-フルオレン-1-カルボキシクロリドの溶液を得た。5-アミノ-ニコチン酸メチル(0.53g)の塩化メチレン(5ml)溶液に 0 deg C でピリジン(1.0ml)と酸クロリド溶液を加えた。0 deg C で 1 時間攪拌後、反応混合物を塩化メチレンで希釈し、炭酸カリウム(10%)と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣を得、ジイソプロピルエーテルで粉碎し、5-[(9H-フルオレン-1-カルボニル)-アミノ]-ニコチン酸メチルエステル(0.492g)を得た。APCI-mass; $345(m/z, [M+H]^+)$ NMR(DMSO- $d_6$ ,d);3.93(3H,s), 4.24(2H,s), 7.35-7.44(2H,m), 7.55-7.66(2H,m), 7.82(1H,d,J=7.6Hz), 7.99(1H,d,J=6.4Hz), 8.16(1H,d,J=7.2Hz), 8.80-8.89(2H,m), 9.17(1H,d,J=2.4Hz), 10.77(1H,s)製造例 172 5-[(9H-フルオレン-1-カルボニル)-アミノ]-ニコチン酸メチルエステル(0.105g)のメタノール(3ml)溶液にヒドラジン-水和物(0.56ml)を加え、その混合物を還流下 6 時間加熱した。室温に冷却後、得られた沈殿物を濾取し、メタノールで洗浄し、9H-フルオレン-1-カルボン酸(5-ヒドラジノカルボニル-ピリジン-3-イル)-アミド(85mg)を得た。APCI-mass; $345(m/z, [M+H]^+)$ NMR(DMSO- $d_6$ ,d);4.23(2H,s), 4.61(2H,brs), 7.35-7.50(2H,m), 7.55-7.67(2H,m), 7.80(1H,d,J=7.6Hz), 7.98(1H,d,J=6.7Hz), 8.15(1H,d,J=6.8Hz), 8.63-8.66(1H,m), 8.72(1H,d,J=1.8Hz), 9.06(1H,d,J=2.4Hz), 10.00(1H,s), 10.68(1H,s)実施例 1 S-メチル ベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩と N-(3-アミノフェニル)フェニルアセトアミドのメタノール中混合液を還流下で加熱した。4 時間後ほとんどのアミンを消費した。冷却し、水で希釈し、1N 水酸化ナトリウムを加え、10:1 塩化メチレン/メタノールで抽出した(2 回)。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール→塩化メチレン/メタノール/アンモニア)で精製し、次いでメタノールで再結晶し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]フェニルアセトアミドを得た。mp:213-214 deg CIR(KBr):3483,3328,1683,1635 $cm^{-1}$ MS:330( $M+1$ )NMR(DMSO,  $\delta$ );3.62(2H,s), 6.24(2H,br s), 6.52(1H,d,J=6.9Hz), 7.09-7.55(11H,m), 7.88-8.01(2H,m), 10.07(1H,s)実施例 2 実施例 1 と同様にして N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]シンナムアミドを得た。mp:115-117 deg CIR(KBr):1672,1630 $cm^{-1}$ MS:342( $M+1$ )NMR(DMSO,  $\delta$ );6.45(2H,br s), 6.60(1H,d,J=7.2Hz), 6.85(1H,d,J=15.7Hz), 7.21-7.71(12H,m), 7.93-8.00(2H,m), 10.14(1H,br s) 元素分析: 計算値

$+(H_2O)_{1/3}(EtOAc)_{1/3}$ ; C:74.38, H:5.97, N:11.15 実測値: C:74.44, H:6.00, N:10.92  
 実施例 3 3-(1,2-ジメチルイミダゾール-5-イル)アニリン(94mg)、2-クロロケイ皮酸(91mg)、4-ジメチルアミノピリジン(24mg)、およびジクロロメタン(2.5ml)の溶液に、室温で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジミド・塩酸塩(153mg)を加え、2 日間、攪拌した。酢酸エチル(50ml)で希釈し、水(3 回、各 25ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3 回、各 25ml)、食塩水(50ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶化し、(2E)-N-3-(1,2-ジメチルイミダゾール-5-イル)フェニル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド(151mg)を得た。mp:105-109 deg CMS:352(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 2.36(3H,s), 3.56(3H,s), 6.86(1H,m), 6.90(1H,d,J=15.7Hz), 7.15(1H,d,J=7.7Hz), 7.34-7.70(5H,m), 7.74-7.85(2H,m), 7.90(1H,d,J=15.7Hz), 10.42(1H,s) 実施例 4 実施例 3 と同様にして、3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリンから、(2E)-N-3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミドを得た。mp:201-202 deg CMS:325(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.91(1H,d,J=15.7Hz), 7.42-7.84(7H,m), 7.92(1H,d,J=15.7Hz), 8.26(1H,s), 8.32(1H,dd,J=1.7Hz,1.7Hz), 9.28(1H,s), 10.61(1H,br s) 実施例 5 実施例 3 と同様にして、3-(5-ピリミジニル)アニリンから、(2E)-N-3-(5-ピリミジニル)フェニル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミドを得た。mp:193-194 deg CMS:336(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.93(1H,d,J=15.7Hz), 7.41-7.62(4H,m), 7.75-7.85(2H,m), 7.92(1H,d,J=15.7Hz), 8.10(1H,s), 9.10(2H,s), 9.22(1H,s), 10.52(1H,s) 実施例 6 実施例 3 と同様にして、3-(1,2-ジメチルイミダゾール-5-イル)アニリンから、(2E)-N-3-(1,2-ジメチルイミダゾール-5-イル)フェニル-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド・塩酸塩を得た。mp:280-281 deg CMS:386(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 2.66(3H,s), 3.69(3H,s), 7.02(1H,d,J=15.4Hz), 7.26(1H,d,J=7.8Hz), 7.55(1H,t,J=7.8Hz), 7.60-7.98(7H,m), 8.08(1H,br s), 10.88(1H,s), 13.5(1h,br s) 実施例 7 実施例 3 と同様にして、3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリンから、(2E)-N-3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミドを得た。mp:190-191 deg CMS:381(M+Na)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.92(1H,d,J=15.4Hz), 7.48-7.75(4H,m), 7.76-8.00(4H,m), 8.26(1H,s), 8.34(1H,br s), 9.29(1H,s), 10.66(1H,s) 実施例 8 実施例 3 と同様にして、3-(5-ピリミジニル)アニリンから、(2E)-N-3-(5-ピリミジニル)フェニル-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミドを得た。mp:181-182 deg CMS:392(M+Na)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.94(1H,d,J=15.3Hz), 7.50-7.96(8H,m), 8.12(1H,s), 9.10(2H,s), 9.22(1H,s), 10.57(1H,s) 実施例 9 実施例 3 と同様にして、3-アミノ-6-(2-メチル-3-ピリジルオキシ)ピリジンから、(2E)-N-[6-(2-メチル-3-ピリジルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミドを得た。mp:214-216 deg CMS:400(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 2.31(3H,s), 6.87(1H,d,J=15.4Hz), 7.15(1H,d,J=8.8Hz), 7.30(1H,dd,J=8.1Hz,4.7Hz), 7.52(1H,dd,J=8.1Hz,1.4Hz), 7.64(1H,t,J=7.6Hz), 7.74-7.94(4H,m), 8.22(1H,dd,J=8.8Hz,2.7Hz), 8.33(1H,dd,J=4.7Hz,1.4Hz), 8.38(1H,d,J=2.6Hz), 10.55(1H,br s) 実施例 10 4-フェニル-3-E-ブテン酸のベンゼン溶液に塩化チオニルを室温に加え、還流下 1 時間加熱した。冷却し、留去した後、ジクロロメタン、3-(イミダゾール-1-イル)アニリンおよびトリエチルアミンを加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、留去した。イソプロピルエーテル/酢酸エチルから再結晶化し、(3E)-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-フェニル-3-ブテンアミドを得た。mp:130-133 deg CIR(ヌジヨール):1680 $cm^{-1}$  MS:304(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 3.20-3.40(2H,m), 6.35-6.55(1H,m), 6.58(1H,d,J=16Hz), 7.12(1H,s), 7.20-7.60(8H,m), 7.63(1H,s), 7.88(1H,br s), 8.15(1H,s), 10.27(1H,br s) 実施

例 11 3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシアニリン(95mg)、(2E)-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペン酸(96mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(71mg)、4-ジメチルアミノピリジン(64mg)と塩化メチレン(5ml)の混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(101mg)を室温で攪拌下に加え、攪拌を一晩中続けた。反応混合物の溶媒を留去し、残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メチルアルコールで溶出し、酢酸エチルで粉砕し、(2E)-3-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシフェニル]-2-プロペンアミド(114mg)を無色結晶として得た。MS:382(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.36(3H,s), 3.56(3H,s), 3.80(3H,s), 6.71(1H,br s), 6.88(1H,d,J=15.6Hz), 6.89(1H,s), 7.31(1H,br s), 7.39(1H,br s), 7.4-7.5(2H,m), 7.5-7.6(1H,m), 7.7-7.8(1H,m), 7.89(1H,d,J=15.6Hz), 10.40(1H,br s)実施例 12 実施例 11 と同様にして下記化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド MS:387(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.36(3H,s), 3.57(3H,s), 6.86(1H,d,J=15.7Hz), 6.96(1H,s), 7.22(1H,br s), 7.4-7.5(2H,m), 7.5-7.7(1H,m), 7.63(1H,br s), 7.7-7.9(1H,br s), 7.88(1H,br s), 7.91(1H,d,J=15.7Hz), 10.60(1H,br s)実施例 13 実施例 11 と同様にして下記化合物を得た。(2E)-N-[3-[(2-クロロ-4-ピリジル)アミノ]メチル]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド MS:432(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.35(2H,d,J=5.9Hz), 6.52(1H,br s), 6.5-6.6(1H,m), 6.90(1H,d,J=15.4Hz), 7.06(1H,d,J=7.6Hz), 7.2-7.4(1H,m), 7.5-7.7(4H,m), 7.7-8.0(5H,m), 10.37(1H,br s)実施例 14 S-メチルベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩(279mg)、(2E)-N-(3-アミノフェニル)-3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペンアミド(134mg)、及びメタノール(2ml)の溶液を 2 時間還流した。室温で冷却後、塩化メチレン(50ml)、水(50ml)、1N 水酸化ナトリウム(2ml)を加え、沈殿物を濾去した。水層を塩化メチレン(20ml)で抽出(2回)した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、ろ液の溶媒を留去した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メタノール-アンモニア水で溶出し、酢酸エチルから再結晶し、(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペンアミド(150mg)を白色結晶として得た。mp219-221 deg CMS:372(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.89(3H,s), 6.43(2H,br s), 6.59(1H,d,J=6.9Hz), 6.88(1H,d,J=15.8Hz), 7.02(1H,dd,J=7.5Hz,7.5Hz), 7.10(1H,d,J=8.1Hz), 7.20-7.33(2H,m), 7.35-7.54(5H,m), 7.57(1H,d,J=7.6Hz), 7.79(1H,d,J=15.8Hz), 7.92-8.04(2H,m), 10.10(1H,s)元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.4</sub>:C;72.96,H;5.80,N;11.10 実測値:C;72.81,H;5.93,N;10.98 実施例 15 実施例 11 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1-イソキノリルアミノ)メチル]フェニル]シナムアミド mp216-218 deg CIR(ヌジオール):3360,1660cm<sup>-1</sup>MS:380(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.76(2H,d,J=5.8Hz), 6.80(1H,d,J=15.7Hz), 6.90(1H,d,J=5.6Hz), 7.26(1H,dd,J=7.7Hz,7.7Hz), 7.40-7.74(12H,m), 7.82(1H,d,J=5.8Hz), 8.04(1H,t,J=5.9Hz), 8.32(1H,d,J=8.1Hz), 10.14(1H,s)実施例 16 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[2-フルオロ-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp215-216 deg CMS:400(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.49(2H,s), 6.54-6.65(1H,s), 7.08-7.25(3H,m), 7.38-7.79(7H,m), 7.87(1H,d,J=15.7Hz), 9.98(1H,s)元素分析:計算値:C;60.07,H;3.78,N;10.51 実測値:C;59.98,H;3.57,N;10.42 実施例 17 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[2-フルオロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp189-191 deg CMS:394(M+1)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):6.4-6.7(3H,m), 7.14-7.29(2H,m), 7.40-7.61(6H,m), 7.69-8.00(5H,m), 9.99(1H,s)元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.3</sub>:C;66.18,H;4.44,N;10.52 実測値:C;66.21,H;4.16,N;10.39 実

実施例 18 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[5-[[5-クロロ-2-メトキシフェニル](イミノ)メチル]アミノ]-2-フルオロフェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:229-230 deg CMS:458(M+1)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):3.93(3H,s), 5.70(2H,s), 6.59(1H,d,J=15.5Hz), 6.67-6.75(1H,m), 6.92(1H,d,J=8.9Hz), 7.11(1H,dd,J=10.7Hz,8.6Hz), 7.26-7.47(4H,m), 7.53(1H,s), 7.61-7.69(1H,m), 8.05-8.21(3H,m) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.2</sub>:C;60.28,H;3.96,N;9.17 実測値:C;60.37,H;3.76,N;9.14 実施例 19 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:140-142 deg CMS:433(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.48(2H,br s), 6.91(1H,d,J=15.6Hz), 7.05(1H,d,J=8.6Hz), 7.41-8.03(10H,m), 8.30(1H,s), 9.18(1H,s), 10.48(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1/3</sub>(CH<sub>3</sub>OH)<sub>1</sub>:C;61.20,H;4.64,N;11.90 実測値:C;61.11,H;4.47,N;11.91 実施例 20 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-[4-(1,3-チアゾール-4-イル)フェニル]アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:179-180 deg CMS:459(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.40(2H,br s), 6.85-6.99(3H,m), 7.38-7.70(5H,m), 7.74-8.06(6H,m), 8.29(1H,s), 9.18(1H,d,J=1.9Hz), 10.47(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1.25</sub>:C;62.36,H;4.50,N;11.64 実測値:C;62.36,H;4.52,N;11.36 実施例 21 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:117-119 deg CMS:442(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.41(2H,br s), 6.51(1H,s), 6.85-7.00(3H,s), 7.35-7.95(11H,m), 8.29(1H,s), 8.41(1H,s), 10.47(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1.1</sub>:C;65.03,H;4.85,N;15.17 実測値:C;64.82,H;4.81,N;15.10 実施例 22 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:115-117 deg CMS:443(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.46(2H,br s), 6.90(1H,d,J=15.6Hz), 6.94(2H,m), 7.41-7.95(11H,m), 8.28(1H,s), 8.38(1H,s), 10.46(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.8</sub>(CH<sub>3</sub>OH)<sub>1</sub>:C;63.81,H;5.07,N;11.45 実測値:C;63.81,H;4.83,N;11.51 実施例 23 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[[5-フルオロ-2-メトキシフェニル](イミノ)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:238-239 deg CMS:458,460(M+1,Cl 同位体)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):3.92(3H,s), 5.78(2H,br s), 6.53(1H,d,J=15.5Hz), 6.78(1H,s), 6.93(1H,dd,J=9.0Hz,4.2Hz), 7.02-7.19(2H,m), 7.24-7.55(5H,m), 7.55-7.65(1H,m), 7.92(1H,dd,J=7.7Hz,3.5Hz), 8.13(1H,d,J=15.5Hz) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.4</sub>:C;59.34,H;4.07,N;9.03 実測値:C;59.32,H;4.12,N;8.75 実施例 24 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[[5-クロロ-2-メトキシフェニル](イミノ)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:226-228 deg CMS:474,476(M+1,Cl 同位体)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):3.93(3H,s), 5.72(2H,br s), 6.53(1H,d,J=15.6Hz), 6.79(1H,s), 6.93(1H,d,J=9.0Hz), 7.08(1H,s), 7.22-7.46(6H,m), 7.58-7.70(1H,m), 8.14(1H,d,J=15.6Hz), 8.17(1H,s) 元素分析:計算値:C;58.19,H;3.82,N;8.85 実測値:C;58.20,H;3.73,N;8.78 実施例 25 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-(4-メトキシフェニル)アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:129-131 deg CMS:406(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.74(3H,s), 6.19(2H,s), 6.75-6.96(5H,m), 7.35-7.50(3H,m), 7.53-7.65(2H,m), 7.74-7.80(1H,m), 7.84-7.95(2H,m), 8.26(1H,s), 10.45(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.25</sub>:C;67.32,H;5.03,N;10.24 実測値:C;67.00,H;4.97,N;10.24 実施例 26 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:142-146 deg

CMS:456(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 3.68(3H,s), 6.30(2H,br s), 6.80-7.01(3H,m), 7.35-7.81(10H,m), 7.83-7.99(2H,m), 8.26(1H,s), 10.47(1H,s) 元素分析: 計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1.75</sub>: C;64.06, H;5.27, N;14.37 実測値: C;63.99, H;5.28, N;14.16 実施例 27 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[イミノ(4-イソプロピルアニリノ)メチル]フェニル]-2-クロロシンナムアミド mp:112-118 deg CMS:418(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 1.21(6H,d,J=6.9Hz), 2.87(1H,septet,J=6.9Hz), 6.40(2H,br s), 6.81-6.98(3H,m), 7.20(2H,d,J=8.1Hz), 7.38-7.49(3H,m), 7.52-7.66(2H,m), 7.73-7.80(1H,m), 7.82-7.99(2H,m), 8.25(1H,s), 10.47(1H,s) 元素分析: 計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.7</sub>: C;69.74, H;5.95, N;9.76 実測値: C;69.76, H;6.01, N;9.66 実施例 28 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:151-156 deg CMS:444(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.31(1H,d,J=6.0Hz), 6.60(2H,br s), 6.81-6.99(2H,m), 7.20-8.00(10H,m), 8.20-8.39(2H,m), 10.48(1H,s) 元素分析: 計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1.3</sub>(Et<sub>2</sub>O)<sub>0.1</sub>: C;64.26, H;4.58, N;8.85 実測値: C;64.25, H;4.47, N;8.58 実施例 29 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[[5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)(イミノ)メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:227-229 deg CMS:508,510(M+1,Cl 同位体)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 3.93(3H,s), 5.69(2H,s), 6.48(1H,d,J=14.8Hz), 6.79(1H,s), 6.93(1H,d,J=8.8Hz), 7.09(1H,s), 7.26-7.78(7H,m), 8.07-8.18(2H,m) 元素分析: 計算値: C;56.71, H;3.57, N;8.27 実測値: C;56.36, H;3.58, N;8.18 実施例 30 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[[5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(イミノ)メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:213-214 deg CMS:492,494(M+1,Cl 同位体)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 3.92(3H,s), 5.79(2H,br s), 6.48(1H,d,J=15.3Hz), 6.78(1H,s), 6.93(1H,dd,J=9.1Hz,4.3Hz), 7.02-7.19(2H,m), 7.39-7.63(4H,m), 7.69-7.77(2H,m), 7.89-7.99(1H,m), 8.05-8.19(1H,m) 元素分析: 計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1/2</sub>(CH<sub>3</sub>OH)<sub>1</sub>: C;56.34, H;4.35, N;7.88 実測値: C;56.26, H;4.28, N;7.85 実施例 31 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:105-115 deg CMS:410(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.58(3H,br s), 6.86(1H,d,J=15.7Hz), 7.02(1H,s), 7.37-7.64(7H,m), 7.71-8.05(4H,m), 10.38(1H,br s) 元素分析: 計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.2</sub>: C;63.84, H;4.24, N;10.15 実測値: C;63.84, H;4.06, N;10.08 実施例 32 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-トリフルオロメチル-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:206-208 deg CMS:450(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.74(2H,br s), 6.83-6.92(2H,m), 7.12(1H,dd,J=3.7Hz,3.7Hz), 7.34(1H,s), 7.41-7.51(2H,m), 7.52-7.63(1H,m), 7.65(1H,d,J=4.7Hz), 7.75-7.99(4H,m), 10.54(1H,s) 元素分析: 計算値+(CH<sub>3</sub>OH)<sub>0.5</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>0.5</sub>: C;54.37, H;3.82, N;8.85 実測値: C;54.08, H;3.71, N;8.56 実施例 33 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:123-124 deg CMS:416(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.59(1H,dd,J=1.8Hz,1.8Hz), 6.67(2H,br s), 6.86(1H,d,J=15.6Hz), 7.03(1H,s), 7.11(1H,dd,J=5.0Hz,3.7Hz), 7.41-7.49(2H,m), 7.52-7.67(3H,m), 7.72-7.81(2H,m), 7.89(1H,d,J=15.7Hz), 10.38(1H,s) 元素分析: 計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.9</sub>: C;55.54, H;3.91, N;9.71 実測値: C;55.54, H;4.02, N;9.50 実施例 34 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:178-179 deg CMS:450(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.60(1H,dd,J=1.7Hz,1.7Hz), 6.68(2H,br s), 6.87(1H,d,J=15.4Hz), 7.03(1H,s), 7.11(1H,dd,J=4.9Hz,J=3.8Hz), 7.75-7.70(3H,m),

7.71-7.95(5H,m), 10.44(1H,s)元素分析:計算値:C;56.07,H;3.36,N;9.34 実測値:C;55.76,H;3.52,N;9.20 実施例 35 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:137-139 deg CMS:444(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.76(3H,br s), 6.87(1H,d,J=15.3Hz), 7.02(1H,s), 7.41-7.69(5H,m), 7.72-7.95(6H,m), 10.42(1H,s)元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1</sub>:C59.81,H;4.15,N;9.10 実測値:C59.92,H;3.99,N;8.89 実施例 36 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-シアノ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:181-182 deg CMS:435(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.69(2H,br s), 6.88(1H,d,J=15.3Hz), 6.96(1H,s), 7.34-7.58(4H,m), 7.64(1H,t,J=7.6Hz), 7.76-8.03(7H,m), 10.59(1H,s)実施例 37 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(フェニル)-2-プロペンアミド mp:156-158 deg CMS:356(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.11(3H,s), 6.27(2H,s), 6.57(1H,d,J=7.7Hz), 7.21-7.58(12H,m), 7.91-8.03(2H,m), 9.84(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1/4</sub>:C;76.,H;6.02,N;11.67 実測値:C;76.75,H;5.88,N;11.52 実施例 38 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペンアミド mp:147-149 deg CMS:356(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.34(3H,s), 6.36(2H,s), 6.58(1H,d,J=7.7Hz), 6.79(1H,d,J=15.7Hz), 7.20-7.60(11H,m), 7.89-8.02(2H,m), 10.08(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1/4</sub>:C;76.75,H;6.02,N;11.67 実測値:C;76.79,H;5.80,N;11.71 実施例 39 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(3-メチルフェニル)-2-プロペンアミド mp:179-180 deg CMS:356(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.35(3H,s), 6.29(2H,s), 6.56(1H,d,J=7.4Hz), 6.83(1H,d,J=15.6Hz), 7.21-7.59(11H,m), 7.93-8.01(2H,m), 10.09(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>4/5</sub>:C;67.52,H;5.38,N;9.92 実測値:C;67.61,H;5.27,N;10.08 実施例 40 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-メチルフェニル)-2-プロペンアミド mp:109-114 deg CMS:356(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.41(3H,s), 6.29(2H,s), 6.57(1H,d,J=7.5Hz), 6.75(1H,d,J=15.6Hz), 7.19-7.50(9H,m), 7.56-7.61(1H,m), 7.80(1H,d,J=15.6Hz), 7.93-8.01(2H,m), 10.13(1H,s)元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>5/4</sub>:C;73.09,H;6.27,N;11.12 実測値:C;73.17,H;6.30,N;10.80 実施例 41 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[5-[(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(イミノ)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-トリフルオロメチル)-2-プロペンアミド mp:220-221 deg CMS:458(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.86(3H,s), 6.26(2H,s), 6.58(1H,d,J=7.2Hz), 6.79-7.42(6H,m), 7.58-7.70(2H,m), 7.76-7.98(4H,m), 10.27(1H,s) 元素分析:計算値:C;63.02,H;4.19,N;9.19 実測値:C;62.80,H;4.07,N;9.09 実施例 42 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-(フェニル)アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:82-84 deg CMS:376(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.23(2H,s), 6.83-7.03(4H,m), 7.27-7.49(5H,m), 7.53-7.66(2H,m), 7.74-7.95(3H,m), 8.27(1H,s), 10.46(1H,s)元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1.75</sub>:C;64.86,H;5.32,N;10.31 実測値:C;64.78,H;5.31,N;10.29 実施例 43 実施例 11 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[[1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:188-191 deg CMS:417(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.56(3H,s), 4.59(2H,d,J=5.9Hz), 6.88(1H,d,J=15.7Hz), 6.90-7.00(2H,m), 7.08-7.21(3H,m), 7.24-7.39(2H,m), 7.40-7.48(2H,m), 7.50-7.60(1H,m), 7.62-7.79(3H,m), 7.86(1H,d,J=15.7Hz), 10.29(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.33</sub>:C;68.18,H;5.34,N;12.55 実測値:C;68.04,H;5.26,N;12.53 実施例 44 実施例 11 と同様にして下記の化合

物を得た。N-[6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:164-165 deg CMS:365(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.55(2H,d,J=6.0Hz), 6.59(1H,d,J=8.9Hz), 6.82(1H,d,J=15.6Hz), 7.08(1H,t,J=5.8Hz), 7.19-7.35(2H,m), 7.39-7.46(2H,m), 7.51-7.59(1H,m), 7.65-7.76(3H,m), 7.82(1H,d,J=15.6Hz), 8.23(1H,d,J=2.5Hz), 8.51(1H,d,J=4.4Hz), 10.06(1H,s)元素分析:計算値:C;65.84,H;4.70,N;15.36 実測値:C;65.92,H;4.68,N;15.27 実施例 45 実施例 11 と同様にして下記の化合物を得た。N-[6-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]-3-ピリジル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:187-189 deg CMS:366(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.31(3H,s), 6.86(1H,d,J=15.7Hz), 7.15(1H,d,J=8.8Hz), 7.30(1H,dd,J=8.1Hz,4.7Hz), 7.41-7.60(4H,m), 7.74-7.81(1H,m), 7.89(1H,d,J=15.7Hz), 8.22(1H,dd,J=8.8Hz,2.7Hz), 8.33(1H,dd,J=4.6Hz,J=1.3Hz), 8.38(1H,d,J=2.6Hz), 10.50(1H,s)元素分析:計算値:C;65.67,H;4.41,N;11.49 実測値:C;65.43,H;4.42,N;11.37 実施例 46 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:82-84 deg CMS:410(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.30(2H,br s), 6.59(1H,d,J=7.6Hz), 6.91(1H,d,J=15.3Hz), 7.18-7.50(6H,m), 7.63(1H,dd,J=7.4Hz,7.4Hz), 7.71-8.03(6H,m), 10.26(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.7</sub>:C;65.46,H;4.63,N;9.96 実測値:C;65.47,H;4.60,N;9.86 実施例 47 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:109-110 deg CMS:376(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.29(2H,br s), 6.56(1H,d,J=7.5Hz), 6.84(1H,d,J=15.7Hz), 7.19-7.57(8H,m), 7.59-7.71(3H,m), 7.90-8.03(2H,m), 10.14(1H,s) 元素分析:計算値(CH<sub>3</sub>OH)<sub>1</sub>:C;67.62,H;5.44,N;10.30 実測値:C;67.54,H;5.39,N;10.24 実施例 48 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペンアミド mp:148-149 deg CMS:372(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.81(3H,s), 6.44(2H,br s), 6.60(1H,d,J=7.1Hz), 6.84(1H,d,J=15.7Hz), 6.98(1H,d,J=9.1Hz), 7.16-7.49(9H,m), 7.54(1H,d,J=15.7Hz), 7.90-8.02(2H,m), 10.13(1H,s) 元素分析:計算値+(Et<sub>2</sub>O)<sub>0.5</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>0.2</sub>:C;72.86,H;6.46,N;10.20 実測値:C;72.66,H;6.12,N;10.55 実施例 49 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[[イミノ(1-メチル-1H-インドール-5-イル)メチル]アミノ]フェニル]シンナムアミド mp:143-148 deg CMS:395(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.83(3H,s), 6.53(2H,br s), 6.64(2H,br s), 6.85(1H,d,J=15.5Hz), 7.22-7.59(9H,m), 7.60-7.70(2H,m), 7.85(1H,br s), 8.19(1H,s), 10.15(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.9</sub>:C;73.11,H;5.84,N;13.64 実測値:C;73.09,H;5.73,N;13.37 実施例 50 実施例 11 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(2-キノリルアミノ)メチル]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:170-171 deg CMS:414,416(M+1,Cl 同位体)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.65(2H,d,J=5.7Hz), 6.84(1H,d,J=8.9Hz), 6.88(1H,d,J=15.7Hz), 7.05-7.21(2H,m), 7.30(1H,dd,J=8.0Hz,8.0Hz), 7.35-7.93(12H,m), 10.28(1H,s)元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.2</sub>:C;71.92,H;4.92,N;10.06 実測値:C;71.91,H;4.82,N;9.99 実施例 51 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[[[4-(ジメチルアミノ)フェニル](イミノ)メチル]アミノ]フェニル]シンナムアミド mp:225-227 deg CMS:385(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.98(6H,s), 6.39(2H,br s), 6.60(1H,d,J=7Hz), 6.73(2H,d,J=8.9Hz), 6.85(1H,d,J=15.6Hz), 7.20-7.70(9H,m), 7.81(2H,d,J=8.4Hz), 10.13(1H,s) 元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>3/4</sub>:C;72.43,H;6.46,N;14.08 実測値:C;72.54,H;6.24,N;14.00 実施例 52 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[5-[[[3-メチルフェニル](イミノ)メチル]アミノ]-2-フルオロフェニル]シンナムアミド mp:105-110 deg CMS:356(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.38(3H,s), 6.65(2H,m),

6.85(1H,d,J=15.7Hz), 7.22-7.84(14H,m), 10.18(1H,s) 元素分析:計算値 +(H<sub>2</sub>O)<sub>1.25</sub>:C;73.09,H;6.27,N;11.12 実測値:C;73.14,5.97,N;10.84 実施例 53 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(3-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:260-262 deg CMS:376(フリー体 +1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.98(1H,d,J=15.8Hz), 7.18(1H,d,J=7.1Hz), 7.45-7.84(10H,m), 7.90-8.01(3H,m), 9.11(1H,br s), 9.81(1H,br s), 10.70(1H,s), 11.51(1H,br s) 元素分析:計算値:C;64.09,H;4.64,N;10.19 実測値:C;63.74,4.56,N;10.06 実施例 54 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:262-264 deg CMS:376(フリー体 +1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):7.01(1H,d,J=15.7Hz), 7.22(1H,d,J=7.1Hz), 7.39-8.01(13H,m), 9.13(1H,br s), 9.82(1H,br s), 10.81(1H,s), 11.55(1H,br s) 元素分析:計算値 +(H<sub>2</sub>O)<sub>0.1</sub>:C;63.81,H;4.67,N;10.15 実測値:C;63.64,4.57,N;10.05 実施例 55 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-(2-フルオロフェニル)アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド・塩酸塩 mp:178-180 deg CMS:394(フリー体 +1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):7.02(1H,d,J=15.6Hz), 7.31-7.71(9H,m), 7.73-7.81(1H,m), 7.95-8.03(2H,m), 8.43(1H,s), 9.21(1H,s), 10.05(1H,s), 10.95(1H,s), 11.60(1H,s) 実施例 56 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[[イミノ(3-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロペンアミド mp:121-123 deg CMS:450(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.48(2H,s), 6.57(1H,s), 6.87(1H,d,J=15.4Hz), 6.99(1H,s), 7.50-7.70(4H,m), 7.73-7.96(4H,m), 8.14(1H,s), 10.41(1H,s) 実施例 57 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[N<sup>1</sup>-(フェニル)アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:218-220 deg CMS:376(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.19(2H,s), 6.81-7.05(4H,m), 7.31(2H,t,J=7.6Hz), 7.41-7.63(3H,m), 7.70-8.04(6H,m), 10.50(1H,s) 実施例 58 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1H-ベンジミダゾール-2-イル)フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:152-154 deg CMS:374(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.94(1H,d,J=15.7Hz), 7.18-7.27(2H,m), 7.42-7.63(6H,m), 7.76-7.90(3H,m), 7.94(1H,d,J=15.7Hz), 8.63(1H,s), 10.54(1H,s), 12.94(1H,s) 実施例 59 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-[[イミノ[4-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:105-107 deg CMS:517(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.39(3H,s), 6.57(3H,br s), 6.86(1H,d,J=15.6Hz), 7.00-7.09(3H,m), 7.28-7.62(6H,m), 7.75-7.81(1H,m), 7.88(1H,d,J=15.6Hz), 7.95-8.04(2H,m), 8.32-8.36(1H,m), 10.37(1H,s) 実施例 60 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-[[イミノ[4-[(2-ピリジルメチル)アミノ]フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:119-122 deg CMS:516(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.42(2H,d,J=5.9Hz), 6.20(2H,s), 6.50-6.62(3H,m), 6.78(1H,t,J=6.2Hz), 6.86(1H,d,J=15.6Hz), 6.96(1H,s), 7.22-7.80(10H,m), 7.88(1H,d,J=15.6Hz), 8.54(1H,d,J=4.2Hz), 10.33(1H,s) 実施例 61 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)-2-フルオロフェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:185-187 deg CMS:428(M+1)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):4.73(2H,br s), 6.56(1H,d,J=15.3Hz), 6.70-6.82(1H,m), 7.10(1H,dd,J=10.7Hz,8.7Hz), 7.38-7.96(10H,m), 8.02-8.12(2H,m) 実施例 62 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[2-フルオロ-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:208-209 deg CMS:434(M+1)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):4.96(2H,s), 6.54(1H,d,J=15.3Hz), 6.70-6.81(1H,m), 7.07-7.19(2H,m), 7.38-7.66(5H,m), 7.70-7.81(2H,m),



8.08-8.24(2H,m)実施例 63 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-[[イミノ[[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:146-153 deg CMS:510(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.58-6.70(4H,m), 6.87(1H,d,J=15.5Hz), 7.05(1H,s), 7.58-7.70(2H,m), 7.78-8.17(9H,m), 8.60(1H,d,J=2.5Hz), 10.43(1H,s)実施例 64 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-[[イミノ[4-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド mp:114-119 deg CMS:551(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.39(3H,s), 6.49-6.63(3H,m), 6.86(1H,d,J=15.3Hz), 6.96-7.03(3H,m), 7.31(1H,dd,J=8.1Hz,4.5Hz), 7.42(1H,d,J=7.9Hz), 7.56-7.70(2H,m), 7.76-8.08(6H,m), 8.34(1H,d,J=4.5Hz), 10.42(1H,s)実施例 65 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-[[イミノ[4-[(1-オキシド-3-ピリジル)オキシ]フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:214-216 deg CMS:519(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.58(3H,s), 6.86(1H,d,J=15.6Hz), 7.00-7.09(2H,m), 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.39-7.54(3H,m), 7.56-7.64(2H,m), 7.76-7.81(1H,m), 7.89(1H,d,J=15.6Hz), 7.98-8.20(4H,m), 10.38(1H,s)実施例 66 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[[[4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)フェニルイミノ]メチル]アミノ]-5-クロロフェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp:259-260 deg CMS:536(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.05(3H,s), 3.15-3.38(4H,m), 3.50-3.66(4H,m), 6.36(2H,br s), 6.554(1H,s), 6.86(1H,d,J=15.6Hz), 6.93-7.08(3H,m), 7.40-7.51(2H,m), 7.52-7.62(2H,m), 7.75-7.94(4H,m), 10.35(1H,s)実施例 67 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-2-プロペンアミド mp:220-221 deg CMS:401(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.59(3H,s), 7.02(1H,d,J=15.6Hz), 7.03(1H,s), 7.39-7.57(3H,m), 7.58-7.68(2H,m), 7.76-8.08(6H,m), 10.48(1H,s)実施例 68 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-フルオロ-5-(イミノベンジル)フェニル]-3-(2-ピリジル)-2-プロペンアミド mp:205-207 deg CMS:377(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.57(3H,br s), 7.05(1H,s), 7.31(1H,d,J=15.3Hz), 7.37-7.49(4H,m), 7.57-7.70(3H,m), 7.80-8.05(3H,m), 8.65(1H,d,J=4.4Hz), 10.41(1H,s)実施例 69 3-(3-クロロフェニル)アクリル酸(18mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(27mg)を得た。APCI-mass;m/z352(M+H<sup>+</sup>)実施例 70 3-(4-クロロフェニル)アクリル酸(18mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(27mg)を得た。APCI-mass;m/z352(M+H<sup>+</sup>)実施例 71 3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリル酸(22mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加

え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(32mg)を得た。APCI-mass;m/z386(M+H<sup>+</sup>)

実施例 72 3-ビフェニル-4-イル-アクリル酸(22mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、3-ビフェニル-4-イル-N-[3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニル]アクリルアミド(26mg)を得た。APCI-mass;m/z394(M+H<sup>+</sup>)

実施例 73 3-(3,5-ジフルオロフェニル)アクリル酸(18mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(30mg)を得た。APCI-mass;m/z354(M+H<sup>+</sup>)

実施例 74 3-(2,5-ジフルオロフェニル)アクリル酸(18mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(28mg)を得た。APCI-mass;m/z354(M+H<sup>+</sup>)

実施例 75 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)アクリル酸(22mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(27mg)を得た。APCI-mass;m/z386(M+H<sup>+</sup>)

実施例 76 3-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アクリル酸(28mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(33mg)を得た。APCI-mass;m/z454(M+H<sup>+</sup>)

実施例 77 3-フェニルスルファニルアクリル酸(18mg)の N,N-ジメチルアセトアミド(3ml)溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19mg)を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液、

0.1N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、N-[3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-3-フェニルスルファニルアクリルアミド (23mg) を得た。APCl-mass; m/z 350 (M+H<sup>+</sup>) 実施例 78 3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン (94mg) と 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アクリル酸の塩化メチレン (5ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (144mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (31mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を 10%メタノールの塩化メチレン中で希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (95mg) を得た。APCl-mass; m/z 370 (M+H<sup>+</sup>) NMR (DMSO,  $\delta$ ): 2.11 (3H, s), 6.85 (1H, d, J=15.6Hz), 7.12 (1H, d, J=8.1Hz), 7.36 (1H, dt, J=2.6Hz, 8.5Hz), 7.50 (1H, t, J=8.0Hz), 7.6-7.9 (3H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 10.56 (1H, s) 実施例 79 3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン (78mg) と 3-(2,3-ジクロロフェニル)アクリル酸 (90mg) の塩化メチレン (5ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (120mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (25mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を 15%メタノールの塩化メチレン中で希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (93mg) を得た。APCl-mass; m/z 386, 388 (M+H<sup>+</sup>) NMR (DMSO,  $\delta$ ): 2.11 (6H, s), 6.93 (1H, d, J=15.6Hz), 7.13 (1H, d, J=8.7Hz), 7.4-7.6 (2H, m), 7.6-7.9 (5H, m), 7.90 (1H, d, J=15.6Hz), 10.60 (1H, s) 実施例 80 3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン (94mg) と 3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アクリル酸 (109mg) の塩化メチレン (5ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (144mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (31mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を 15%メタノールの塩化メチレン中で希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (120mg) を得た。APCl-mass; m/z 386 (M+H<sup>+</sup>) NMR (DMSO,  $\delta$ ): 2.11 (6H, s), 6.90 (1H, d, J=15.2Hz), 7.14 (1H, d, J=7.0Hz), 7.51 (1H, t, J=8.0Hz), 7.6-8.0 (8H, m), 10.61 (1H, s) 実施例 81 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニルアミン (78mg) と 3-(2,3-ジクロロフェニル)アクリル酸 (90mg) の塩化メチレン (4ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (120mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (25mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を 15%メタノールの塩化メチレン中で希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (44mg) を得た。APCl-mass; m/z 386, 388 (M+H<sup>+</sup>) NMR (DMSO,  $\delta$ ): 2.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 6.87 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=15.6Hz), 7.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.4-7.6 (2H, m), 7.6-7.9 (5H, m), 7.89 (1H, d, J=15.6Hz), 10.46 (1H, s) 実施例 82 3-(2-クロロフェニル)アクリル酸 (92mg) と O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホネート (286mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 中懸濁液に 3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン (94mg) を加え、混合物を 6 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫

酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで粉碎し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-(2-クロロフェニル)-N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (138mg) を得た。APCI-mass; m/z 352, 254 (M+H<sup>+</sup>) NMR(DMSO,  $\delta$ ): 2.11(3H,s), 2.12(3H,s), 6.89(1H,d,J=15.6Hz), 7.12(1H,d,J=8.7Hz), 7.4-7.9(8H,m), 7.90(1H,d,J=15.6Hz), 10.57(1H,s) 実施例 83 4-クロロケイ皮酸(142mg)と塩化オキサリル(0.136ml)の塩化メチレン(3ml)の混合物に少量の N,N-ジメチルホルムアミドを加えた。混合物を窒素雰囲気下 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、塩化メチレン(3ml)で希釈し、酸塩化物溶液を得た。5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロアニリン(160mg)の塩化メチレン(2ml)の溶液に酸塩化物溶液と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン(1 さじ)を加えた。得られた混合物を 2 時間窒素雰囲気下で攪拌し、塩化メチレンで希釈した。分取した有機層を水と食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗固形物を塩化メチレンで粉碎し、(2E)-3-(2-クロロフェニル)-N-[5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-2-プロペンアミド(137mg)を得た。APCI-mass; m/z 370 (M+H<sup>+</sup>) NMR(DMSO,  $\delta$ ): 2.15(3H,s), 2.37(3H,s), 7.23(1H,d,J=15.5Hz), 7.40-7.67(5H,m), 7.76-7.81(1H,m), 7.92(1H,d,J=15.5Hz), 8.43(1H,dd,J=6.8Hz,2.5Hz), 9.27(1H,s), 10.5(1H,s) 実施例 84 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド APCI-mass; m/z 406 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ : 2.18(3H,s), 2.35(3H,s), 4.68(2H,d,J=5.7Hz), 6.9-7.1(2H,m), 7.2-7.4(2H,m), 7.5-7.8(3H,m), 8.21(1H,d,J=2.2Hz), 8.28(1H,d,J=2.2Hz), 8.52(1H,d,J=4.0Hz), 10.15(1H,s), 10.73(1H,s) 実施例 85 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド APCI-mass; m/z 433 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ : 4.68(2H,d,J=5.7Hz), 7.0-7.5(5H,m), 7.6-8.0(6H,m), 8.11(1H,d,J=2.4Hz), 8.19(1H,s), 8.26(1H,d,J=2.4Hz), 8.52(1H,d,J=4.8Hz), 10.27(1H,s) 実施例 86 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド APCI-mass; m/z 421.40 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ : 4.68(2H,d,J=5.7Hz), 7.08(1H,t,J=5.7Hz), 7.1-7.3(3H,m), 7.5-7.9(5H,m), 8.10(1H,d,J=2.2Hz), 8.17(1H,s), 8.26(1H,d,J=2.2Hz), 8.52(1H,d,J=4.8Hz), 10.28(1H,s) 実施例 87 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-5-フェニル-2-チオフェンカルボキサミド APCI-mass; m/z 420.93 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ : 4.68(2H,d,J=5.7Hz), 7.09(1H,t,J=5.7Hz), 7.2-7.6(5H,m), 7.62(1H,d,J=3.9Hz), 7.7-7.8(3H,m), 7.93(1H,d,J=3.9Hz), 8.05(1H,d,J=2.2Hz), 8.21(1H,d,J=2.2Hz), 8.52(1H,d,J=4.4Hz), 10.21(1H,s) 実施例 88 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-チオフェンカルボキサミド APCI-mass; m/z 439 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ : 4.68(2H,d,J=5.7Hz), 7.09(1H,t,J=5.7Hz), 7.2-7.4(4H,m), 7.58(1H,d,J=4.0Hz), 7.7-7.9(3H,m), 7.92(1H,d,J=4.0Hz), 8.04(1H,d,J=2.3Hz), 8.20(1H,d,J=2.3Hz), 8.52(1H,d,J=4.0Hz), 10.21(1H,s) 実施例 89 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass; m/z 428 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ : 4.70(2H,d,J=5.7Hz), 7.08(1H,t,J=5.7Hz), 7.2-7.5(5H,m), 7.6-7.8(2H,m), 8.06(1H,d,J=7.7Hz), 8.16(1H,d,J=7.7Hz), 8.2-8.6(4H,m), 10.33(1H,s) 実施例 90 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-6-フルオロ-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass;m/z446(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;4.70(2H,d,J=5.7Hz), 7.08(2H,d,J=5.7Hz), 7.2-7.4(4H,m), 7.6-7.8(2H,m), 8.0-8.1(1H,m), 8.08(1H,d,J=7.6Hz), 8.25(1H,d,J=2.2Hz), 8.31(1H,d,J=2.1Hz), 8.38(1H,d,J=7.6Hz), 8.53(1H,d,J=4.9Hz), 10.34(1H,s), 11.54(1H,s)実施例 91 9H-フルオレン-1-カルボン酸(147mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.2ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加え、混合物を 2 時間攪拌し、溶媒を留去し、9H-フルオレン-1-カルボン酸クロリドの粗生成物を得た。4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン・二塩酸塩(191mg)とピリジン(0.283ml)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に、上記で得られた 9H-フルオレン-1-カルボン酸クロリドの粗生成物の塩化メチレン(3ml)溶液を加えて、6 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を分取し炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、メタノールとイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して N-[4-(2-ピリジルメトキシ)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(151mg)を得た。APCI-mass;m/z393(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;4.18(2H,s), 5.19(2H,s), 7.04(2H,d,J=9.1Hz), 7.3-7.8(9H,m), 7.85(1H,t,J=7.8Hz), 7.97(1H,d,J=6.7Hz), 8.09(1H,dd,J=7.5,0.9Hz), 8.59(1H,d,J=7.5Hz), 10.22(1H,s)実施例 92 N-(4-アミノフェニル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(150mg)と 2-ホルミルピリジン(54mg)と酢酸(0.03ml)の 1,2-ジクロロエタン(5ml)中懸濁液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(148mg)を加え、2 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,25g,2% メタノール-塩化メチレン)で精製し、N-[4-[(2-ピリジルメチル)アミノ]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(61mg)を得た。APCI-mass;m/z392(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;4.16(2H,s), 4.37(1H,d,J=6.1Hz), 6.25(1H,t,J=6.1Hz), 6.58(2H,d,J=8.8Hz), 7.2-7.8(10H,m), 7.95(1H,d,J=6.7Hz), 8.06(1H,d,J=6.7Hz), 8.53(1H,d,J=4.0Hz), 9.95(1H,s)実施例 93 実施例 91 と同様にして下記の化合物を得た。N-[6-(2-ピリジルメトキシ)-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z394(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;4.20(2H,s), 5.43(2H,s), 7.00(2H,d,J=8.9Hz), 7.3-7.9(8H,m), 7.98(1H,d,J=6.6Hz), 8.1-8.2(2H,m), 8.53(1H,d,J=2.5Hz), 8.57(1H,d,J=4.4Hz), 10.39(1H,s)実施例 94 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[6-(2-ピリジルメトキシ)-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z395(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;5.44(2H,s), 7.03(1H,d,J=8.9Hz), 7.2-7.6(5H,m), 7.69(1H,t,J=7.2Hz), 7.83(1H,t,J=7.2Hz), 8.09(1H,d,J=7.5Hz), 8.2-8.3(2H,m), 8.38(1H,d,J=7.5Hz), 8.5-8.7(2H,m)10.45(1H,s), 11.49(1H,s)実施例 95 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z393(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;4.18(2H,s), 4.57(2H,d,J=6.0Hz), 6.61(1H,d,J=8.9Hz), 7.08(1H,t,J=6.1Hz), 7.2-7.8(9H,m), 7.96(1H,d,J=6.5Hz), 8.09(1H,d,J=7.4Hz), 8.28(1H,d,J=2.4Hz), 8.51(1H,d,J=4.7Hz), 10.06(1H,s)実施例 96 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z394(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;4.58(2H,d,J=6.0Hz), 6.63(1H,d,J=8.9Hz), 7.08(1H,t,J=6.0Hz), 7.1-7.5(5H,m), 7.6-7.9(3H,m), 8.05(1H,d,J=7.6Hz), 8.16(1H,d,J=7.6Hz), 8.2-8.3(2H,m), 8.52(1H,d,J=4.8Hz), 10.16(1H,s), 11.44(1H,s)実施例 97 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[6-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z395(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.34(3H,s),

7.1-7.3(4H,m), 7.42(1H,t,J=7.6Hz), 7.53(1H,d,J=8.0Hz),  
 7.71(1H,d,J=8.0Hz), 8.10(1H,d,J=7.5Hz), 8.17(1H,d,J=7.7Hz),  
 8.3-8.5(3H,m), 8.56(1H,s), 10.55(1H,s), 11.49(1H,s) 実施例 98 実施例 161  
 と同様にして下記の化合物を得た。3-メチル-N-[6-[(2-ピリジルメチル)アミ  
 ノ]-3-ピリジル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド  
 APCI-mass;m/z426(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;2.43(3H,s),  
 4.57(2H,d,J=6.0Hz), 6.61(1H,d,J=8.9Hz), 7.07(1H,t,J=6.0Hz),  
 7.2-7.4(3H,m), 7.7-8.0(4H,m), 8.28(1H,d,J=2.4Hz), 8.51(1H,dt,J=4.9,0.8Hz),  
 10.18(1H,s), 11.33(1H,s) 実施例 99 N-(2-クロロ-4-ピリジル)-9H-フルオレン  
 -1-カルボキサミド(160mg)の1-ベンジルピペラジン(2ml)中懸濁液を 140 deg  
 C で 4 時間、160 deg C で 6 時間攪拌した。冷却後、水中に注ぎ、10 分間攪  
 拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、N-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジ  
 ニル)-4-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミドを得た。  
 APCI-mass;m/z461(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;3.5-3.7(10H,m),  
 4.19(2H,s), 7.09(1H,dd,J=1.7,5.7Hz), 7.2-7.8(11H,m), 7.97(1H,d,J=6.4Hz),  
 8.04(1H,d,J=5.6Hz), 8.13(1H,d,J=6.7Hz), 10.43(1H,s) 実施例 100 N-[2-(4-ベ  
 ンジル-1-ピペラジニル)-4-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド  
 (100mg)のメタノール(2ml)とテトラヒドロフラン溶液に 6N 塩酸(0.1ml)を加  
 え、その混合物を炭素(100mg,50%wet)上の 10%水酸化パラジウムで水素  
 雰囲気下 8 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の留去した。得られた  
 残渣に 1N 塩酸(0.5ml)を加え、溶媒を留去した。その残渣をエタノールで粉  
 砕し、濾取し、エタノールで洗浄し、乾燥し、N-[2-(1-ピペラジニル)-4-ピリジ  
 ル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド・二塩酸塩(64mg)を得た。  
 APCI-mass;m/z371(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;3.29(4H,s), 3.89(4H,s),  
 4.23(2H,s), 7.3-7.7(5H,m), 7.8-7.9(2H,m), 8.00(1H,d,J=6.4Hz),  
 8.10(1H,d,J=6.7Hz), 8.19(1H,d,J=7.5Hz), 9.4-9.8(2H,m), 11.22(1H,s) 実施  
 例 101 2-(3-ピリジルメチル)-5-イソインドリルアミン(248mg)とピリジン  
 (0.242ml)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に 9H-フルオレン-1-カルボニルクロ  
 リド(229mg)の塩化メチレン(5ml)溶液を加え、1 時間攪拌した。塩化メチレン  
 で希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾  
 燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールとイソプロピルエーテルで粉碎し、  
 濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥し、N-[2-(3-ピリジルメチ  
 ル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミ  
 ド(151mg)を得た。APCI-mass;m/z418(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  
 δ;3.83(2H,s), 3.89(2H,s), 3.91(2H,s), 4.18(2H,s), 7.20(1H,d,J=8.0Hz),  
 7.3-7.5(3H,m), 7.5-7.7(5H,m), 7.80(1H,d,J=7.8Hz), 7.97(1H,d,J=6.7Hz),  
 8.10(1H,d,J=7.2Hz), 8.50(1H,d,J=3.6Hz), 8.59(1H,s), 10.30(1H,s) 実施例 102  
 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-ベンジル-5-[(9H-フルオ  
 レン-1-イルカルボニル)アミノ]ニコチンアミド  
 APCI-mass;m/z420(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;4.23(2H,s),  
 4.53(1H,d,J=5.9Hz), 7.2-7.5(7H,m), 7.5-7.7(2H,m), 7.81(1H,d,J=7.6Hz),  
 7.99(1H,d,J=6.4Hz), 8.15(1H,d,J=7.3Hz), 8.71(1H,s), 8.82(1H,d,J=1.8Hz),  
 9.08(1H,d,J=2.4Hz), 9.30(1H,t,J=5.9Hz), 10.70(1H,s) 実施例 103 実施例  
 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-(4-フルオロベンジル)-5-[(9H-フル  
 オレン-1-イルカルボニル)アミノ]ニコチンアミド  
 APCI-mass;m/z438(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;4.23(2H,s),  
 4.53(1H,d,J=5.9Hz), 7.2-7.5(7H,m), 7.5-7.7(2H,m), 7.81(1H,d,J=7.6Hz),  
 7.99(1H,d,J=6.4Hz), 8.15(1H,d,J=7.3Hz), 8.71(1H,s), 8.82(1H,d,J=1.8Hz),  
 9.08(1H,d,J=2.4Hz), 9.30(1H,t,J=5.9Hz), 10.70(1H,s) 実施例 104 実施例  
 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-  
 ピリジル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド  
 APCI-mass;m/z426(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;4.57(2H,d,J=6.0Hz),  
 6.61(1H,d,J=8.9Hz), 7.1-7.5(5H,m), 7.6-7.9(6H,m), 8.17(1H,s),

8.26(1H,d,J=2.5Hz), 8.51(1H,d,J=4.8Hz), 10.12(1H,s)実施例 105 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。3-(2-チエニル)-N-[3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド APCI-mass;m/z347(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;7.20(1H,dd,J=3.7,5.0Hz), 7.5-7.7(5H,m), 7.8-8.0(3H,m), 8.22(1H,s), 8.26(1H,s), 8.39(1H,s), 9.29(1H,s), 10.62(1H,s)実施例 106 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(5-ピリジニル)フェニル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド APCI-mass;m/z358(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;7.20(1H,dd,J=3.8,4.8Hz), 7.5-7.7(5H,m), 7.8-8.0(3H,m), 8.17(1H,s), 8.22(1H,s), 9.12(2H,s), 9.23(1H,s), 10.53(1H,s)実施例 107 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-[4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェニル]アセトアミド APCI-mass;m/z424(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;1.62(6H,s), 2.34(3H,s), 3.51(3H,s), 3.60(2H,s), 6.83(1H,s), 7.0-7.5(10H,m), 7.55(1H,d,J=8.7Hz), 7.68(1H,s), 10.25(1H,s)実施例 108 (2E)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(81mg)のメタノール(2ml)中懸濁液を炭素(50%wet)上の 10%パラジウムで水素雰囲気下で 10 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20g,3% メタノール-塩化メチレン)で精製し、N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(1-ナフチル)プロパンアミド(57mg)を得た。APCI-mass;m/z370(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;2.34(3H,s), 2.75(2H,t,J=7.7Hz), 3.44(2H,t,J=7.7Hz), 3.52(3H,s), 6.83(1H,s), 7.08(1H,d,J=7.7Hz), 7.34(1H,d,J=8.0Hz), 7.4-8.0(8H,m), 8.14(1H,d,J=8.0Hz), 10.05(1H,s)実施例 109 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[2-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-5-ピリジニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z395(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;4.62(2H,d,J=6.2Hz), 7.1-7.4(4H,m), 7.41(1H,t,J=7.6Hz), 7.6-7.8(3H,m), 8.07(1H,d,J=7.6Hz), 8.17(1H,d,J=7.7Hz), 8.51(1H,d,J=4.8Hz), 8.67(2H,s), 10.29(1H,s), 11.47(1H,s)実施例 110 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[2-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-5-ピリジニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z394(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;4.20(2H,s), 4.61(2H,d,J=6.3Hz), 7.2-7.5(4H,m), 7.5-7.9(5H,m), 7.97(1H,d,J=6.7Hz), 8.11(1H,d,J=7.4Hz), 8.50(1H,d,J=4.8Hz), 8.61(1H,s), 10.18(1H,s)実施例 111 3-クロロ-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジルアミン(132mg)と鉄粉(139mg)のエタノール(2ml)中懸濁液に 1N 塩酸(1ml)を加え、その混合物を 3 時間還流した。冷却後、混合物を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣に、9H-フルオレン-1-カルボン酸(105mg)と塩化メチレン(5ml)を加えた。懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(144mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(183mg)を加え、その混合物を 16 時間攪拌した。混合物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液(5ml)と塩化メチレンを加え、15 分間攪拌し、セライトで濾過した。有機層を分取し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,25g,2% メタノール-塩化メチレン)で精製し、N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(55mg)を得た。APCI-mass;m/z427(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;4.19(2H,s), 4.68(2H,d,J=5.7Hz), 7.08(1H,t,J=5.7Hz), 7.2-7.8(8H,m), 7.97(1H,d,J=6.5Hz), 8.10(1H,d,J=6.9Hz), 8.16(1H,dd,J=2.2Hz), 8.26(1H,d,J=2.2Hz), 8.52(1H,d,J=4.8Hz), 10.24(1H,s)実施例 112 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[5-クロロ-6-[(2-ピラジニルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z428(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ;4.18(2H,s), 4.73(2H,d,J=5.8Hz), 7.16(1H,t,J=5.8Hz), 7.3-7.7(4H,m),

7.72(1H,d,J=6.9Hz), 7.97(1H,d,J=6.3Hz), 8.11(1H,d,J=6.8Hz), 8.16(1H,d,J=2.2Hz), 8.26(1H,d,J=2.2Hz), 8.5-8.7(3H,m), 10.25(1H,s)実施例 113 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(4-メトキシ-3-ピリジル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z394(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;3.88(3H,s), 7.1-7.7(7H,m), 7.70(1H,d,J=8.0Hz), 7.80(1H,d,J=8.1Hz), 8.08(1H,s), 8.1-8.3(2H,m), 8.3-8.5(2H,m), 8.48(1H,d,J=5.7Hz), 10.45(1H,s), 11.51(1H,s)実施例 114 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z395(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;1.19(3H,t,J=7.1Hz), 2.39(3H,s), 4.01(2H,q,J=7.1Hz), 6.85(1H,s), 7.1-7.5(5H,m), 7.71(1H,d,J=8.1Hz), 7.88(1H,d,J=8.1Hz), 7.96(1H,s), 8.11(1H,d,J=7.7Hz), 8.18(1H,J=7.7Hz), 8.38(1H,d,J=7.5Hz), 10.48(1H,s), 11.48(1H,s)実施例 115 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド APCI-mass;m/z388(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;1.18(3H,t,J=7.2Hz), 3.99(2H,q,J=7.2Hz), 6.84(1H,s), 7.1-7.3(2H,m), 7.45(1H,t,J=7.9Hz), 7.5-7.7(3H,m), 7.78(1H,d,J=8.1Hz), 7.8-8.0(3H,m), 8.19(1H,s), 10.46(1H,s)実施例 116 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。3-(5-クロロ-2-チエニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ベンズアミド APCI-mass;m/z408(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;2.36(3H,s), 3.55(3H,s), 6.88(1H,s), 7.1-7.3(2H,m), 7.45(1H,t,J=7.9Hz), 7.5-7.7(2H,m), 7.7-8.0(4H,m), 8.13(1H,s), 10.44(1H,s)実施例 117 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]フェニル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド APCI-mass;m/z410(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;3.77(3H,s), 7.0-7.3(3H,m), 7.28(1H,d,J=7.8Hz), 7.5-7.7(4H,m), 7.9-8.1(4H,m), 8.19(1H,s), 10.51(1H,s)実施例 118 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z417(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;3.79(3H,s), 7.2-7.5(6H,m), 7.56(1H,d,J=7.8Hz), 7.71(1H,d,J=8.0Hz), 7.96(1H,d,J=8.1Hz), 8.06(1H,s), 8.12(1H,d,J=7.5Hz), 8.18(1H,d,J=7.7Hz), 8.39(1H,d,J=7.7Hz), 10.53(1H,s), 11.50(1H,s)実施例 119 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[6-[(2-ピラジニルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z394(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;4.18(2H,s), 4.63(2H,d,J=6.0Hz), 6.65(1H,d,J=8.9Hz), 7.17(1H,t,J=6.0Hz), 7.3-7.6(4H,m), 7.63(1H,d,J=6.5Hz), 7.71(1H,d,J=6.9Hz), 7.82(1H,dd,J=8.9Hz,2.6Hz), 7.96(1H,dd,J=8.0Hz,1.5Hz), 8.09(1H,d,J=6.7Hz), 8.28(1H,d,J=2.4Hz), 8.51(1H,d,J=2.3Hz), 8.5-8.6(2H,m), 10.08(1H,s)実施例 120 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z368.47(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;2.40(3H,s), 7.2-7.5(4H,m), 7.61(1H,t,J=8.0Hz), 7.71(1H,d,J=8.0Hz), 7.98(1H,d,J=8.0Hz), 8.0-8.3(3H,m), 8.40(1H,d,J=7.1Hz), 8.73(1H,s), 10.65(1H,s), 11.51(1H,s)実施例 121 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[4-メトキシ-3-(5-ピリミジニル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z395(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6):  $\delta$  ;3.84(3H,s), 7.2-7.5(4H,m), 7.71(1H,d,J=8.0Hz), 7.93(1H,dd,J=8.9Hz,2.6Hz), 8.03(1H,d,J=2.4Hz), 8.13(1H,d,J=8.0Hz), 8.17(1H,d,J=8.0Hz), 8.37(1H,d,J=7.5Hz), 8.98(2H,s), 9.18(1H,s), 10.41(1H,s), 11.51(1H,s)実施例



122 N-(3-ホルミルフェニル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(94mg)、4-アミノピリミジン(57mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物に室温でチタン(IV)イソプロポキシド(146mg)を加えた。1 時間攪拌後、その反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(254mg)を加え、14 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(30ml)で希釈し、水(30ml)で 3 回と食塩水(10ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を留去し、シリカゲル、酢酸エチルを用いたクロマトグラフィーにより残渣を得、N-[3-[(4-ピリミジニルアミノ)メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(42mg)を白色結晶として得た。MS:393(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.18(2H,br s), 4.54(2H,d,J=5.7Hz), 6.4-6.6(1H,m), 7.07(1H,d,J=7.5Hz), 7.2-8.2(12H,m), 8.41(1H,s), 10.35(1H,br s)実施例 123 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(4-ピリジルアミノ)メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:392(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.18(2H,br s), 4.49(2H,d,J=5.7Hz), 6.6-7.0(2H,m), 7.10(1H,d,J=8.1Hz), 7.3-8.2(12H,m), 8.61(1H,br s), 10.39(1H,br s)実施例 124 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(5-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:476,478(1:1,Br 同位体 ,M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.18(2H,br s), 4.44(2H,d,J=5.8Hz), 7.0-7.2(2H,m), 7.2-7.9(8H,m), 7.97(1H,d,J=6.6Hz), 8.10(1H,d,J=7.2Hz), 8.37(1H,t,J=5.8Hz), 10.37(1H,br s)実施例 125 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:396(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.00(3H,s), 4.18(2H,br s), 4.26(2H,d,J=6.2Hz), 7.08(1H,d,J=7.6Hz), 7.2-8.2(12H,m), 10.36(1H,br s)実施例 126 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(4,6-ジメチル-2-ピリジル)アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:420(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.14(3H,s), 2.28(3H,s), 4.20(2H,br s), 4.52(2H,d,J=5.9Hz), 6.2-6.4(2H,m), 7.09(1H,d,J=7.6Hz), 7.2-7.8(8H,m), 7.84(1H,br s), 7.97(1H,d,J=6.5Hz), 8.10(1H,d,J=7.3Hz), 10.36(1H,br s)実施例 127 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3-イル)アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:422(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.31(3H,s), 2.38(3H,s), 4.17(2H,br s), 4.55(2H,d,J=6.5Hz), 7.07(1H,d,J=7.3Hz), 7.2-7.9(9H,m), 7.97(1H,d,J=7.7Hz), 8.10(1H,d,J=7.3Hz), 10.32(1H,br s)実施例 128 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(6-クロロ-3-ピリダジニル)アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:427(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.18(2H,br s), 4.56(2H,d,J=5.8Hz), 6.97(1H,d,J=9.3Hz), 7.10(1H,d,J=7.6Hz), 7.2-7.8(9H,m), 7.83(1H,br s), 7.97(1H,d,J=6.6Hz), 8.10(1H,d,J=7.2Hz), 10.35(1H,br s)実施例 129 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(5-ピリジン-3-イル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:459(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.18(2H,br s), 4.45(2H,d,J=6.6Hz), 7.0-8.4(15H,m), 8.54(1H,d,J=4.5Hz), 9.08(1H,br s), 10.37(1H,br s)実施例 130 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(1,3,4-チアジゾール-2-イルアミノ)メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:399(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.19(2H,br s), 4.51(2H,d,J=5.7Hz), 7.11(1H,d,J=7.8Hz), 7.2-7.8(7H,m), 7.86(1H,br s), 7.97(1H,d,J=6.5Hz), 8.11(1H,d,J=7.0Hz), 8.33(1H,t,J=5.7Hz), 8.64(1H,s), 10.36(1H,br s)実施例 131 実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:382(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.18(2H,br s), 4.31(2H,d,J=5.8Hz), 6.77(1H,t,J=5.8Hz), 6.9-7.8(10H,m), 7.85(1H,br s), 7.97(1H,d,J=6.6Hz), 8.10(1H,d,J=7.0Hz), 10.35(1H,br s)実施例 132 実施例 122 と同様にして下

記の化合物を得た。N-[3-[[2-クロロ-4-ピリジル]アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:426(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.18(2H,br s), 4.36(2H,d,J=5.8Hz), 6.4-6.6(2H,m), 7.08(1H,d,J=7.5Hz), 7.3-7.9(10H,m), 7.97(1H,d,J=6.6Hz), 8.10(1H,d,J=7.4Hz), 10.37(1H,br s)実施例 133 実施例 158 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[[2-クロロ-4-ピリジル]アミノ]メチル]フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド MS:427(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.37(2H,d,J=5.8Hz), 6.5-6.6(2H,m), 7.0-7.5(5H,m), 7.53(1H,t,J=5.8Hz), 7.6-8.0(4H,m), 8.0-8.3(2H,m), 8.37(1H,d,J=7.1Hz), 10.41(1H,br s), 11.49(1H,br s)実施例 134 実施例 158 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[(4-ピリジルアミノ)メチル]フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド MS:393(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.34(2H,d,J=5.8Hz), 6.4-6.6(2H,m), 7.0-7.5(6H,m), 7.6-8.3(7H,m), 8.36(1H,d,J=7.5Hz), 10.40(1H,br s), 11.50(1H,br s)実施例 135 実施例 156 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[[5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:449(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):4.18(2H,br s), 4.54(2H,d,J=6.0Hz), 6.5-6.8(1H,m), 6.8-7.8(11H,m), 7.86(1H,br s), 7.96(1H,d,J=6.6Hz), 8.10(1H,d,J=7.2Hz), 10.36(1H,br s)実施例 136 実施例 158 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-[[5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]アミノ]メチル]フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド MS:462(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.70(3H,s), 4.54(2H,d,J=5.8Hz), 6.48(1H,dd,J=2.3Hz,8.4Hz), 6.75(1H,d,J=2.3Hz), 6.9-7.5(7H,m), 7.6-7.8(2H,m), 7.95(1H,br s), 8.0-8.3(2H,m), 8.36(1H,d,J=7.6Hz), 10.40(1H,br s), 10.7(1H,br s), 11.51(1H,br s)実施例 137 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-フルオロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp103-105 deg CMS:428(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.37(1H,d,J=10.0Hz), 6.53(2H,s), 6.81-6.93(2H,m), 7.31-7.49(4H,m), 7.64(1H,dd,J=7.5Hz,7.5Hz), 7.73-7.95(6H,m), 10.44(1H,s)実施例 138 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペンアミド mp186-187 deg CMS:394(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.57(3H,s), 6.92(1H,d,J=15.8Hz), 7.04(1H,s), 7.24-7.37(2H,m), 7.39-7.56(4H,m), 7.55-7.78(3H,m), 7.94(2H,s)10.37(1H,s)実施例 139 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[5-(イミノベンジルアミノ)-2-メチルフェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp220-222 deg CMS:424(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.24(3H,s), 6.54(2H,s), 6.67(1H,d,J=7.6Hz), 7.07-7.21(2H,m), 7.30(1H,s), 7.39-7.56(3H,m), 7.63(1H,dd,J=7.5Hz,7.5Hz), 7.75-8.03(6H,m), 9.52(1H,s)実施例 140 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[5-(イミノベンジルアミノ)-2-メトキシフェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp208-210 deg CMS:440(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):3.87(3H,s), 6.33(2H,s), 6.62(1H,d,J=7.0Hz), 7.04(1H,d,J=8.7Hz), 7.34(1H,d,J=15.6Hz), 7.40-7.50(3H,m), 7.62(1H,dd,J=7.6Hz,7.6Hz), 7.71-8.00(7H,m), 9.48(1H,s)実施例 141 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[2-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp198-199 deg CMS:444(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.47(2H,s), 6.68(1H,d,J=8.3Hz), 7.26(1H,d,J=15.4Hz), 7.35-7.69(6H,m), 7.73-8.03(6H,m), 9.68(1H,s)実施例 142 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-ブロモフェニル)-2-プロペンアミド mp99-101 deg CMS:454,456(M+1,Br 異性体)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.58(3H,br s), 6.81(1H,d,J=15.5Hz), 7.02(1H,s), 7.31-7.62(6H,m), 7.70-7.80(2H,m), 7.85(1H,d,J=15.5Hz), 7.97(2H,m), 10.37(1H,s)実施例 143 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)-4-メチルフェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp112-116 deg CMS:424(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 2.04(3H,s), 6.16(2H,s), 6.90(1H,d,J=15.3Hz), 7.11-7.19(2H,m), 7.29(1H,d,J=8.3Hz), 7.40-7.51(3H,m), 7.62(1H,dd,J=7.4Hz,7.4Hz), 7.71-8.03(6H,m), 10.19(1H,s) 実施例 144 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp213-214 deg CMS:440(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 3.71(3H,s), 6.28(2H,s), 6.88(1H,d,J=15.3Hz), 6.97(1H,d,J=8.9Hz), 7.17(1H,s), 7.33-7.50(4H,m), 7.62(1H,dd,J=7.5Hz,7.5Hz), 7.71-8.00(6H,m), 10.16(1H,s) 実施例 145 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[4-クロロ-3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp188-189 deg CMS:444(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.49(2H,s), 6.88(1H,d,J=15.4Hz), 7.27-7.50(6H,m), 7.63(1H,dd,J=7.5Hz,7.5Hz), 7.72-7.97(6H,m), 10.37(1H,s) 実施例 146 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)-5-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp150-155 deg CMS:503(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 3.02(3H,s), 6.47(3H,br s), 6.92(1H,d,J=15.4Hz), 7.10(1H,s), 7.28(1H,s), 7.40-7.51(3H,m), 7.63(1H,dd,J=7.4Hz,7.4Hz), 7.70-7.99(6H,m), 9.68(1H,s), 10.34(1H,s) 実施例 147 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[イミノ(4-メチルスルホニルアミノベンジル)アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp158-160 deg CMS:503(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 6.50(2H,br s), 6.57(1H,s), 6.86(1H,d,J=15.6Hz), 7.01(1H,s), 7.23(2H,d,J=8.7Hz), 7.41-7.50(2H,m), 7.50-7.59(2H,m), 7.73-7.95(4H,m), 10.01(1H,s), 10.37(1H,s) 実施例 148 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[イミノ(2-フルオロベンジル)アミノ]フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp209-210 deg CMS:462(M+1)NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 5.29(2H,br s), 6.49(1H,d,J=15.3Hz), 6.80(1H,s), 7.08-7.31(3H,m), 7.41-7.76(7H,m), 8.04-8.18(2H,m) 実施例 149 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-[イミノ(2-フルオロベンジル)アミノ]フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド・塩酸塩 MS:428(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 7.05(1H,d,J=15.4Hz), 7.37-7.74(7H,m), 7.77-8.03(5H,m), 8.48(1H,s), 9.23(1H,s), 10.07(1H,s), 11.05(1H,s), 11.61(1H,s) 実施例 150 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)-2-メトキシフェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド MS:474(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 3.80(3H,s), 6.50(2H,s), 6.64(1H,s), 7.30-7.55(4H,m), 7.63(1H,t,J=7.4Hz), 7.75-8.05(7H,m), 9.71(1H,s) 実施例 151 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド MS:474(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 3.68(3H,s), 6.53(2H,br s), 6.84(1H,d,J=15.3Hz), 7.00(1H,s), 7.40-7.46(3H,m), 7.55-7.69(2H,m), 7.71-8.06(6H,m), 10.23(1H,s) 実施例 152 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[2,4-ジフルオロ-5-[イミノ(4-アセチルアミノベンジル)アミノ]フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp180-185 deg CMS:503(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 2.07(3H,s), 6.54(2H,s), 7.14(1H,d,J=15.3Hz), 7.29(1H,t,J=10.8Hz), 7.60-7.95(10H,m), 10.03(1H,s), 10.12(1H,s) 実施例 153 実施例 14 と同様にして、1:1 のリン酸と(2E)-N-[3-クロロ-5-[イミノ(4-メチルスルホニルアミノベンジル)アミノ]フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミドの錯体を得た。mp180-185 deg CMS:537(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ): 3.17(3H,s), 6.89(1H,d,J=15.4Hz), 7.29(1H,s), 7.36-7.43(2H,m), 7.60-7.96(9H,m), 9.40(2H,br s), 10.51(1H,s),

10.76(1H,s), 11.36(1H,s)実施例 154 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[2,3-ジクロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド mp213-214 deg  
CMS:478(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.67(2H,s), 6.89(1H,s), 7.25(1H,d,J=15.3Hz), 7.40-7.50(4H,m), 7.64(1H,t,J=7.5Hz), 7.75-7.98(6H,m), 9.82(1H,s)実施例 155 酢酸エチル(1ml)中の(2E)-N-[2,3-ジクロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド(50mg)に酢酸エチル中 4N 塩酸(1ml)を加えた。室温で 1 時間放置後、溶媒を留去し、ヘキサンでスラリー状にし、(2E)-N-[2,3-ジクロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド・塩酸塩(14mg)を褐色の無定形固形物として得た。MS:478(フリー体+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):7.12-8.22(13H,m), 9.24(1H,s), 9.98(1H,s), 10.21(1H,s), 11.68(1H,s)実施例 156 塩化メチレン(1ml)中で 3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-フルオロアニリン(62mg)とトリエチルアミン(73mg)の混合物に室温でフルオレンカルボン酸クロリド(145mg)を加えた。6 時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチル(5ml)で希釈し、水(30ml)で 3 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を留去して残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン-メチルアルコール=10/1)により精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルの混合物で粉碎し、N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(55mg)を薄黄色結晶として得た。MS:398(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.37(3H,s), 3.60(3H,s), 4.21(2H, br s), 6.97(1H,s), 6.9-7.2(1H,m), 7.3-7.5(2H,m), 7.5-7.9(5H,m), 7.99(1H,d,J=6.5Hz), 8.14(1H,d,J=7.2Hz), 10.62(1H,s)実施例 157 実施例 156 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:414(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.37(3H,s), 3.59(3H,s), 4.21(2H, br s), 6.98(1H,s), 7.2-7.9(7H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.14(1H,d,J=7.3Hz), 10.60(1H,s)実施例 158 3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-フルオロアニリン(1.07g)、1-フルオレンカルボン酸(1.24g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(799mg)、4-ジメチルアミノピリジン(722mg)と塩化メチレン(50ml)の混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(1.13g)を攪拌下室温で加えた。2 日間攪拌後、反応混合物を 1N-塩酸(200ml)に注いだ。分取した水溶液層を塩化メチレン(200ml)で洗浄し、1N-水酸化ナトリウムで中和し、塩化メチレン(200ml)で 3 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を留去して残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー(塩化メチレン-メチルアルコール;1→2→3%)、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:2)で粉碎し、N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシフェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(1.16g)を薄黄色結晶として得た。MS:410(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.36(3H,s), 3.57(3H,s), 3.81(3H,s), 4.20(2H, br s), 6.7-6.8(1H,m), 6.89(1H,s), 7.3-7.5(3H,m), 7.5-7.7(3H,m), 7.74(1H,d,J=7.7Hz), 7.9-8.1(1H,m), 8.13(1H,d,J=7.5Hz), 10.40(1H, br s)実施例 159 実施例 156 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-モルホリニル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド MS:465(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.35(3H,s), 3.0-3.3(4H,m), 3.56(3H,s), 3.6-3.9(4H,m), 4.20(2H, br s), 6.72(1H,s), 6.86(1H,s), 7.2-7.8(7H,m), 7.9-8.1(1H,m), 8.11(1H,d,J=7.2Hz), 10.29(1H,s)実施例 160 実施例 158 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド MS:420(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):2.36(3H,s), 3.57(3H,s), 6.87(1H,d,J=15.3Hz), 6.97(1H,s), 7.2-7.3(1H,m), 7.5-8.0(7H,m), 10.65(1H, br s)実施例 161 3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシアニリン(52mg)と 6-フルオロ-9H-カルバゾール-1-カルボ

ン酸(55mg)の塩化メチレン(2ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(69mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(15mg)を加え、その混合物を 18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシフェニル]-6-フルオロ-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド(40mg)を得た。APCI-mass;m/z429.40(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.37(3H,s), 3.59(3H,s), 3.83(3H,s), 6.74(1H,s), 6.91(1H,s), 7.2-7.4(2H,m), 7.53(1H,t,J=1.4Hz), 7.62(1H,t,J=2.0Hz), 7.71(1H,dd,J=4.6Hz,8.9Hz), 8.03(1H,dd,J=2.5Hz,9.3Hz), 8.13(1H,d,J=7.2Hz), 8.40(1H,d,J=7.6Hz), 10.44(1H,s), 11.56(1H,s)実施例 162 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシフェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z411.40(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.37(3H,s), 3.59(3H,s), 3.83(3H,s), 6.74(1H,t,J=1.8Hz), 6.91(1H,s), 7.21(1H,t,J=7.5Hz), 7.31(1H,t,J=7.7Hz), 7.42(1H,t,J=7.6Hz), 7.54(1H,s), 7.63(1H,t,J=2.0Hz), 8.10(1H,d,J=7.7Hz), 8.18(1H,d,J=7.7Hz), 8.38(1H,d,J=7.6Hz), 10.43(1H,s), 11.50(1H,s)実施例 163 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z415.27(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.38(3H,s), 3.61(3H,s), 6.99(1H,s), 7.2-7.5(4H,m), 7.72(1H,d,J=8.0Hz), 7.84(1H,t,J=1.6Hz), 8.1-8.3(3H,m), 8.40(1H,d,J=7.5Hz), 10.61(1H,s), 11.53(1H,s)実施例 164 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-6-フルオロ-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z433.20(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.37(3H,s), 3.61(3H,s), 6.98(1H,s), 7.2-7.4(3H,m), 7.70(1H,dd,J=9.3Hz,4.6Hz), 7.83(1H,s), 8.04(1H,dd,J=9.3Hz,2.5Hz), 8.1-8.3(2H,m), 8.42(1H,d,J=7.6Hz), 10.61(1H,s), 11.50(1H,s)実施例 165 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド APCI-mass;m/z393.33(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.18(3H,s), 2.37(6H,s), 3.59(3H,s), 6.96(1H,s), 7.09(1H,t,J=7.7Hz), 7.23(1H,t,J=1.7Hz), 7.63(1H,d,J=7.7Hz), 7.71(1H,d,J=7.7Hz), 7.81(1H,s), 8.11(1H,t,J=1.9Hz), 10.44(1H,s), 10.80(1H,s)実施例 166 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z414.33(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.12(3H,s), 2.15(3H,s), 4.21(2H,s), 7.3-7.5(3H,m), 7.5-7.9(5H,m), 7.98(1H,d,J=6.4Hz), 8.05(1H,t,J=1.8Hz), 8.15(1H,d,J=6.8Hz), 10.70(1H,s)実施例 167 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z415.20(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.14(3H,s), 2.17(3H,s), 7.21(1H,t,J=7.5Hz), 7.3-7.5(3H,m), 7.6-7.8(2H,m), 7.87(1H,t,J=1.9Hz), 8.1-8.3(3H,m), 8.41(1H,d,J=7.5Hz), 10.71(1H,s), 11.54(1H,s)実施例 168 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-クロロ-5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド APCI-mass;m/z393.33(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.12(3H,s), 2.15(3H,s), 2.19(3H,s), 2.36(3H,s), 7.10(1H,t,J=7.7Hz), 7.30(1H,t,J=1.9Hz), 7.64(1H,d,J=7.7Hz), 7.7-7.9(2H,m), 7.84(1H,t,J=1.7Hz), 8.15(1H,t,J=1.9Hz),

10.55(1H,s), 10.82(1H,s)実施例 169 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z410.47(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.12(3H,s), 2.14(3H,s), 3.82(3H,s), 4.20(2H,s), 6.75(1H,t,J=2.0Hz), 7.3-7.5(3H,m), 7.5-7.7(4H,m), 7.74(1H,d,J=7.7Hz), 7.98(1H,d,J=6.2Hz), 8.13(1H,d,J=6.6Hz), 10.52(1H,s)実施例 170 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z411.33(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.13(3H,s), 2.16(3H,s), 3.85(3H,s), 6.76(1H,t,J=2.0Hz), 7.20(1H,t,J=7.1Hz), 7.31(1H,t,J=7.7Hz), 7.42(1H,t,J=7.1Hz), 7.56(1H,t,J=1.7Hz), 7.6-7.8(3H,m), 8.10(1H,d,J=7.7Hz), 8.17(1H,d,J=7.6Hz), 8.39(1H,d,J=7.7Hz), 10.53(1H,s), 11.50(1H,s)実施例 171 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル]-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド APCI-mass;m/z389.27(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.12(3H,s), 2.13(3H,s), 2.18(3H,s), 2.36(3H,s), 3.83(3H,s), 6.73(1H,t,J=2.0Hz), 7.09(1H,t,J=7.6Hz), 7.53(1H,s), 7.6-7.7(2H,s), 7.71(1H,d,J=7.1Hz), 10.36(1H,s), 10.77(1H,s)実施例 172 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-シアノ-5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z405.40(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.13(3H,s), 2.16(3H,s), 4.22(2H,s), 7.3-7.9(7H,m), 7.99(1H,d,J=6.7Hz), 8.11(1H,t,J=2.0Hz), 8.16(1H,d,J=6.8Hz), 8.31(1H,t,J=1.6Hz), 10.85(1H,s)実施例 173 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(5-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z401(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.19(3H,s), 7.22(1H,d,J=8.0Hz), 7.32(1H,t,J=7.7Hz), 7.42(1H,t,J=7.6Hz), 7.59(1H,t,J=8.0Hz), 7.70(1H,d,J=8.0Hz), 7.9-8.3(5H,m), 8.39(1H,d,J=7.8Hz), 10.65(1H,s), 11.51(1H,s)実施例 174 実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(5-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド APCI-mass;m/z400.27(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.17(3H,s), 4.20(2H,s), 7.21(1H,d,J=7.7Hz), 7.3-7.7(5H,m), 7.75(1H,d,J=6.7Hz), 7.9-8.1(4H,m), 8.14(1H,d,J=6.7Hz), 10.63(1H,s)実施例 175 9H-フルオレン-1-カルボン酸(835mg)と 3-メチル-N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン(845mg)の塩化メチレン(30ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(1.14g)と 4-ジメチルアミノピリジン(242mg)を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150g, 1-4% メタノール-塩化メチレン溶出)で精製し、N-[5-メチル-6-[メチル[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (1.14g)を得た。APCI-mass;m/z407(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.20(3H,s), 4.17(2H,s), 4.66(2H,d,J=5.8Hz), 6.55(1H,t,J=5.8Hz), 7.19-7.74(9H,m), 7.96(1H,d,J=7.1Hz), 8.08(1H,d,J=7.1Hz), 8.12(1H,d,J=2.3Hz), 8.50(1H,d,J=4.5Hz), 10.02(1H,s)実施例 176 9H-フルオレン-1-カルボン酸(178mg)と N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-2,5-ピリジルジアミン(230mg)の塩化メチレン(5.0ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(244mg)と 4-ジメチルアミノピリジン(52mg)を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノ

ールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(143mg)を得た。APCI-mass;m/z461(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;4.20(2H,s), 4.73(2H,d,J=5.4Hz), 7.11(1H,t,J=5.4Hz), 7.22-7.78(8H,m), 7.97(1H,d,J=6.5Hz), 8.12(1H,d,J=7.0Hz), 8.36(1H,d,J=2.3Hz), 8.52(2H,d,J=4.2Hz), 10.33(1H,s)実施例 177 9H-フルオレン-1-カルボン酸(167mg)と N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン(170mg)の塩化メチレン(6.0ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(228mg)と 4-ジメチルアミノピリジン(48mg)を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[メチル(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(121mg)を得た。APCI-mass;m/z407(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;3.13(3H,s), 4.19(2H,s), 4.86(2H,s), 6.71(1H,d,J=9.1Hz), 7.12(1H,d,J=7.8Hz), 7.25-7.76(7H,m), 7.91(1H,dd,J=9.1Hz,2.6Hz), 7.96(1H,d,J=7.5Hz), 8.09(1H,d,J=6.7Hz), 8.41(1H,d,J=2.4Hz), 8.52(1H,d,J=4.8Hz), 10.13(1H,s)実施例 178 9H-フルオレン-1-カルボン酸(151mg)と 3-クロロ-N<sup>2</sup>-メチル-N<sup>2</sup>-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン(185mg)の塩化メチレン(6.0ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(207mg)と4-ジメチルアミノピリジン(44mg)を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20g,3-5% メタノール-塩化メチレン溶出)で精製し、N-[5-クロロ-6-[メチル(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(129mg)を得た。APCI-mass;m/z441(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.91(3H,s), 4.21(2H,s), 4.60(2H,s), 7.24-7.45(4H,m), 7.59(1H,d,J=7.6Hz), 7.63(1H,d,J=7.6Hz), 7.74-7.79(2H,m), 7.98(1H,d,J=6.9Hz), 8.13(1H,d,J=6.9Hz), 8.31(1H,d,J=2.3Hz), 8.50(1H,s), 8.52(1H,d,J=2.3Hz), 10.47(1H,s)実施例 179 9H-フルオレン-1-カルボン酸(128mg)と N<sup>2</sup>-[(4-メチル-2-ピリジル)メチル]-2,5-ピリジルジアミン(133mg)の塩化メチレン(4.0ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(174mg)と4-ジメチルアミノピリジン(37mg)を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[(4-メチル-2-ピリジル)メチル]アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(95mg)を得た。APCI-mass;m/z407(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.28(3H,s), 4.18(2H,s), 4.52(2H,d,J=6.0Hz), 6.60(1H,d,J=8.9Hz), 7.00-7.73(7H,m), 7.79(1H,dd,J=8.9Hz,2.5Hz), 7.92(1H,d,J=6.8Hz), 8.09(1H,d,J=6.8Hz), 8.29(1H,d,J=2.5Hz), 8.36(1H,d,J=5.0Hz), 10.06(1H,s)実施例 180 9H-フルオレン-1-カルボン酸(160mg)と N<sup>2</sup>-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]-2,5-ピリジルジアミン(164mg)の塩化メチレン(6.0ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(220mg)と 4-ジメチルアミノピリジン(47mg)を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(161mg)を得た。APCI-mass;m/z407(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$  ;2.35(3H,s), 4.19(2H,s), 4.54(2H,d,J=5.0Hz), 6.72(1H,d,J=8.9Hz), 6.80(1H,t,J=5.0Hz), 7.23(1H,dd,J=7.5Hz,4.8Hz), 7.32-7.82(7H,m), 7.97(1H,d,J=6.9Hz), 8.09(1H,d,J=6.9Hz), 8.35(1H,s), 8.38(1H,d,J=8.9Hz), 10.06(1H,s)実施例 181 9H-フルオレン-1-カルボン酸(190mg)と N<sup>2</sup>-[[3-クロロ-(5-トリフルオロメチ

ル)-2-ピリジル]メチル]-2,5-ピリジルジアミン(320mg)の塩化メチレン(5.5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(259mg)と 4-ジメチルアミノピリジン(55mg)を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 35g, 3-5% メタノール-塩化メチレン溶出)で精製し、N-[6-[[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(98mg)を得た。APCI-mass;m/z495(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$ ; 4.17(2H,s), 4.66(2H,d,J=5.8Hz), 6.64(1H,d,J=8.9Hz), 7.24(1H,t,J=6.1Hz), 7.31-7.72(6H,m), 7.82(1H,dd,J=8.9Hz,2.5Hz), 7.96(1H,d,J=6.5Hz), 8.07-8.16(2H,m), 8.26(1H,d,J=2.4Hz), 8.90(1H,s), 10.06(1H,s) 実施例 182 9H-フルオレン-1-カルボン酸(365mg)と N<sup>2</sup>-(3-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン(388mg)の塩化メチレン(8.0ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(500mg)と 4-ジメチルアミノピリジン(105mg)を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルとメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(215mg)を得た。APCI-mass;m/z393(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$ ; 4.18(2H,s), 4.50(2H,d,J=6.0Hz), 6.58(1H,d,J=8.9Hz), 7.06(1H,t,J=6.0Hz), 7.30-7.82(8H,m), 7.96(1H,d,J=6.5Hz), 8.09(1H,d,J=7.1Hz), 8.32(1H,d,J=2.4Hz), 8.43(1H,dd,J=1.5Hz,4.7Hz), 8.56(1H,d,J=1.7Hz), 10.06(1H,s) 実施例 183 9H-フルオレン-1-カルボン酸(172mg)と N<sup>2</sup>-[2-(2-ピリジル)エチル]-2,5-ピリジルジアミン(180mg)の塩化メチレン(4.0ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(235mg)と 4-ジメチルアミノピリジン(50mg)を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(45mg)を得た。APCI-mass;m/z407(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$ ; 3.00(1H,t,J=6.7Hz), 3.59(2H,td,J=6.7Hz,6.2Hz), 4.19(2H,s), 6.48-6.52(2H,m), 7.19-7.75(9H,m), 7.97(1H,d,J=6.5Hz), 8.09(1H,d,J=7.3Hz), 8.33(1H,d,J=2.3Hz), 8.51(1H,d,J=4.0Hz), 10.05(1H,s) 実施例 184 9H-フルオレン-1-カルボン酸(366mg)と N<sup>2</sup>-ベンジル-2,5-ピリジルジアミン(440mg)の塩化メチレン(8.0ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(500mg)と 4-ジメチルアミノピリジン(106mg)を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルとメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-(ベンジルアミノ)-2-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(205mg)を得た。APCI-mass;m/z392(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$ ; 4.18(2H,s), 4.48(2H,d,J=6.1Hz), 6.55(1H,d,J=8.9Hz), 6.98(1H,t,J=6.1Hz), 7.20-7.80(11H,m), 7.96(1H,d,J=6.6Hz), 8.08(1H,d,J=7.1Hz), 8.30(1H,d,J=2.4Hz), 10.05(1H,s) 実施例 185 9H-フルオレン-1-カルボン酸(73mg)と 3-(4-ピリジルメチル)アニリン(64mg)の塩化メチレン(3.5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(100mg)と 4-ジメチルアミノピリジン(21mg)を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 1-4% メタノール-塩化メチレン溶出)で精製し、N-[3-(4-ピリジルメチル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(96mg)を得た。APCI-mass;m/z377(M+1)NMR(200MHz,DMSO-d6):  $\delta$ ; 3.99(2H,s),



4.17(2H,s), 7.02(1H,d,J=7.5Hz), 7.25-7.72(10H,m), 7.97(1H,d,J=7.9Hz), 8.10(1H,d,J=7.2Hz), 8.48(2H,dd,J=1.4Hz,4.5Hz), 10.30(1H,s)実施例 186 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。N-[3-(1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イルアミノ)-5-クロロフェニル]-2-クロロシナナムアミド mp133-135 deg CMS:424(M+1)NMR(DMSO,  $\delta$ ):6.93(1H,d,J=15.6Hz), 7.35-7.67(8H,m), 7.76-7.85(1H,m), 7.92(1H,d,J=15.6Hz), 8.05(1H,s), 8.17(1H,d,J=7.9Hz), 9.88(1H,s), 10.59(1H,s)元素分析:計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1.0</sub>:C;59.74,H;3.87,N;9.50 実測値:C;59.69,H;3.89,N;9.51 実施例 187 7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(146mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.15ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111mg)とピリジン(0.17ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(105mg)を得た。APCI-mass;m/z350(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ;2.98(2H,t,J=4.5Hz), 4.25(2H,t,J=4.7Hz), 7.07(1H,dd,J=15.4Hz,5.1Hz), 7.1-7.3(3H,m), 7.3-7.4(2H,m), 7.49(1H,t,J=8.0Hz), 7.6-7.7(2H,m), 7.97(1H,t,J=1.9Hz), 8.16(1H,s), 10.19(1H,s)実施例 188 9-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(188mg)の塩化メチレン(2ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.2ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111mg)とピリジン(0.17ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、9-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(248mg)を得た。APCI-mass;m/z410(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ;3.01(2H,t,J=4.4Hz), 3.32(3H,s), 4.45(2H,t,J=4.6Hz), 7.14(1H,s), 7.2-7.4(3H,m), 7.50(1H,t,J=8.0Hz), 7.6-8.0(4H,m), 7.98(1H,s), 8.17(1H,s), 10.26(1H,s)実施例 189 9-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(157mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.16ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111mg)とピリジン(0.17ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、9-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(195mg)を得た。APCI-mass;m/z366(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ;3.02(2H,t,J=4.3Hz), 4.37(2H,t,J=4.7Hz), 7.07(1H,d,J=7.8Hz), 7.12(1H,s), 7.27(1H,s), 7.3-7.6(4H,m), 7.6-7.8(2H,m), 7.97(1H,t,J=2.0Hz), 8.17(1H,d,J=1.0Hz), 10.22(1H,s)実施例 190 8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(154mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.15ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111mg)とピリジン(0.17ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で

2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(222mg)を得た。APCI-mass;m/z362(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.94(2H,t,J=4.7Hz), 3.77(3H,s), 4.26(2H,t,J=4.7Hz), 6.56(1H,d,J=2.4Hz), 6.68(1H,d,J=8.6Hz), 7.12(1H,s), 7.25(1H,s), 7.3-7.4(2H,m), 7.46(1H,d,J=8.0Hz), 7.6-7.7(2H,m), 7.96(1H,s), 8.16(1H,s), 10.07(1H,s)実施例 191 7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(154mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.15ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111mg)とピリジン(0.17ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25g,2% メタノール-塩化メチレン)で精製し、7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(189mg)を得た。APCI-mass;m/z362(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.96(2H,t,J=4.7Hz), 3.74(3H,s), 4.20(2H,t,J=4.7Hz), 6.8-7.0(2H,m), 7.02(1H,d,J=2.7Hz), 7.13(1H,s), 7.24(1H,s), 7.34(1H,d,J=8.4Hz), 7.48(1H,d,J=8.0Hz), 7.6-7.8(2H,m), 7.97(1H,s), 8.17(1H,s), 10.17(1H,s)実施例 192 7-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(157mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.16ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111mg)とピリジン(0.17ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで再結晶し、濾取し、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(197mg)を得た。APCI-mass;m/z366(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.98(2H,t,J=4.6Hz), 4.27(2H,t,J=4.6Hz), 7.01(1H,d,J=8.7Hz), 7.13(1H,s), 7.23(1H,s), 7.3-7.7(6H,m), 7.96(1H,t,J=1.9Hz), 8.16(1H,s), 10.17(1H,s)実施例 193 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(154mg)と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(131mg)の塩化メチレン(10ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(233mg)を加え、混合物を 1 時間攪拌した。混合物に 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(129mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(109mg)を加え、24 時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25g,3% メタノール-塩化メチレン)で精製し、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(196mg)を得た。ESI-mass;m/z332(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.98(2H,t,J=4.3Hz), 4.27(2H,t,J=4.3Hz), 7.0-7.6(8H,m), 7.6-7.8(2H,m), 7.98(1H,t,J=2.0Hz), 8.16(1H,s), 10.17(1H,s)実施例 194 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(110mg)のエタノール(5ml)中懸濁液に炭素上のパラジウム(10% w/w,50% wet,50mg)で水素雰囲気下 10 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去した。残渣を塩化メチレンとイソプロピルエーテルで粉砕し、2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(59mg)を得た。APCI-mass;m/z334(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.0-2.3(2H,m),

2.6-3.2(3H,m), 3.6-3.8(1H,m), 4.3-4.5(1H,m), 6.9-7.6(8H,m), 7.63(1H,s), 7.92(1H,s), 8.14(1H,s), 10.23(1H,s) 実施例 195 8-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(106mg)と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(77mg)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(136mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(75mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(63mg)を加え、24 時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、8-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(102mg)を得た。ESI-mass;m/z366(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.98(2H,t,J=4.6Hz), 4.29(2H,t,J=4.6Hz), 7.09(1H,d,J=2.1Hz), 7.13(1H,d,J=2.1Hz), 7.16(1H,d,J=2.2Hz), 7.26(1H,s), 7.34(1H,d,J=9.0Hz), 7.46(1H,d,J=6.3Hz), 7.50(1H,d,J=6.8Hz), 7.6-7.8(2H,m), 7.96(1H,t,J=2.0Hz), 8.16(1H,s), 10.19(1H,s) 実施例 196 1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]チエピン 4-カルボン酸(135mg)と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(92mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(163mg)を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(90mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(83mg)を加え、24 時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チエピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(50mg)を得た。ESI-mass;m/z380(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;3.05(2H,t,J=6.6Hz), 3.80(2H,t,J=6.6Hz), 7.13(1H,s), 7.37(1H,d,J=9.0Hz), 7.4-7.8(7H,m), 7.99(1H,s), 8.06(1H,d,J=7.4Hz), 8.18(1H,s), 10.42(1H,s) 実施例 197 7-メチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(143mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.15ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111mg)とピリジン(0.17ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を 2-プロパノールで再結晶し、濾取し、7-メチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(178mg)を得た。APCI-mass;m/z346(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.27(3H,s), 2.96(2H,t,J=4.4Hz), 4.23(2H,t,J=4.7Hz), 6.88(1H,d,J=8.2Hz), 7.0-7.2(2H,m), 7.2-7.3(2H,m), 7.34(1H,d,J=9.0Hz), 7.48(1H,d,J=8.0Hz), 7.6-7.8(2H,m), 7.98(1H,t,J=1.9Hz), 8.17(1H,s), 10.14(1H,s) 実施例 198 8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸(132mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.15ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111mg)とピリジン(0.17ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで再結晶し、濾取し、8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(195mg)を得た。APCI-mass;m/z330(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.0-2.2(2H,m), 2.60(2H,t,J=6.3Hz), 2.7-2.9(2H,m), 7.13(1H,s), 7.2-7.5(6H,m), 7.47(1H,t,J=8.0Hz), 7.6-7.8(2H,m), 7.99(1H,t,J=2.0Hz), 8.17(1H,s),

10.19(1H,s)実施例 199 7-ヨード-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(142mg)の塩化メチレン(3ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.15ml)と N,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3ml)中の 3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(72mg)とピリジン(0.11ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで再結晶し、濾取し、7-ヨード-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(162mg)を得た。APCI-mass;m/z458(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.97(2H,t,J=4.2Hz), 4.26(2H,t,J=4.5Hz), 6.81(1H,d,J=8.5Hz), 7.13(1H,s), 7.22(1H,s), 7.34(1H,d,J=8.0Hz), 7.46(1H,d,J=8.0Hz), 7.56(1H,dd,J=2.2Hz,8.5=Hz), 7.7-7.8(2H,m), 7.82(1H,d,J=2.0Hz), 7.96(1H,s), 8.16(1H,s), 10.15(1H,s)実施例 200 7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(83mg)と 5-アミノ-3-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノピリジン(97mg)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(115mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(24mg)を加え、混合物を 24 時間攪拌し、10:1 の塩化メチレン-メタノールで希釈した。その溶液を水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸[5-クロロ-6-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミド(139mg)を得た。APCI-mass;m/z425(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.94(2H,t,J=4.5Hz), 4.22(2H,t,J=4.7Hz), 4.66(2H,d,J=5.7Hz), 6.9-7.4(7H,m), 7.71(1H,dt,J=1.8Hz,7.7Hz), 8.01(1H,d,J=2.2Hz), 8.18(1H,d,J=2.2Hz), 8.50(1H,d,J=3.6Hz), 9.88(1H,s)実施例 201 7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(104mg)と 3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニルアミン(80mg)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(134mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(31mg)を加え、混合物を 24 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈した。その溶液を水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-アミド(74mg)を得た。APCI-mass;m/z351(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.99(2H,t,J=4.4Hz), 4.25(2H,t,J=4.7Hz), 7.00(1H,dd,J=5.2Hz,8.9Hz), 7.12(1H,dt,J=3.0Hz,8.3Hz), 7.22(1H,s), 7.33(1H,dd,J=3.0Hz,10.0Hz), 7.5-7.9(3H,m), 8.2-8.3(2H,m), 9.27(1H,s), 10.25(1H,s)実施例 202 7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(104mg)と 3-ピリジン-5-イル-フェニルアミン(86mg)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(134mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(31mg)を加え、混合物を 24 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈した。その溶液を水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(3-ピリジン-5-イル-フェニル)-アミド(133mg)を得た。APCI-mass;m/z362(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.99(2H,t,J=4.4Hz), 4.25(2H,t,J=4.7Hz), 7.01(1H,dd,J=5.2Hz,9.0Hz), 7.12(1H,dt,J=3.0Hz,8.3Hz), 7.22(1H,s), 7.33(1H,dd,J=3.0Hz,9.8Hz), 7.5-7.6(2H,m), 7.8-7.9(1H,m), 8.08(1H,s), 9.09(2H,s), 9.21(1H,s), 10.16(1H,s)実施例 203 7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(104mg)と 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニルアミン(99mg)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(134mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(31mg)を加え、混合物を 24 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈した。その溶液を水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸[3(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-アミド(108mg)を得た。APCI-mass;m/z378(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.36(3H,s), 2.98(2H,t,J=5.0Hz), 3.55(3H,s), 4.25(2H,t,J=4.7Hz), 6.86(1H,s), 7.00(1H,dd,J=5.2Hz,8.9Hz), 7.0-7.2(4H,m), 7.3-7.5(2H,m), 7.69(1H,d,J=8.2Hz), 7.77(1H,s), 10.08(1H,s)実施例 204 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-アニリン(94mg)と 3-ナフタレン-1-イル-アクリル酸(99mg)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(144mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(31mg)を加え、混合物を 24 時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20g,3% メタノール-塩化メチレン)で精製し、N-[3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-3-ナフタレン-1-イル-アクリルアミド(64mg)を得た。APCI-mass;m/z368(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.37(3H,s), 3.57(3H,s), 6.9-7.0(2H,m), 7.15(1H,d,J=7.7Hz), 7.44(1H,t,J=7.9Hz), 7.6-7.8(4H,m), 7.9-8.1(4H,m), 8.26(1H,d,J=7.6Hz), 8.39(1H,d,J=15.5Hz), 10.42(1H,s)実施例 205 実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。(2E)-N-[3-クロロ-5-[[イミノ(フェニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(1H-インドール-3-イル)-2-プロペンアミド mp184-187 deg CMS:415(M+1)NMR(DMSO, δ ):6.60(3H,br s), 6.78(1H,d,J=15.8Hz), 6.97-7.28(2H,m), 7.30-7.69(5H,m), 7.78(1H,d,J=15.8Hz), 7.83-8.05(5H,m), 10.09(1H,s), 11.68(1H,s)実施例 206 3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン(94mg)と 6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸(106mg)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(144mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(31mg)を加え、混合物を 24 時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(4,5-ジメチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミド(73mg)を得た。APCI-mass;m/z380,382(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.10(3H,s), 2.11(3H,s), 5.02(2H,s), 6.92(1H,d,J=8.6Hz), 7.12(1H,d,J=8.3Hz), 7.31(1H,dd,J=8.3Hz,2.6Hz), 7.4-7.5(2H,m), 7.50(1H,t,J=8.0Hz), 7.63(1H,s), 7.7-7.9(2H,m), 10.33(1H,s)実施例 207 2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-5-アミノピリジン(100mg)と 7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸(104mg)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(144mg)と N,N-ジメチルアミノピリジン(31mg)を加え、混合物を 24 時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20g,2-3% メタノール-塩化メチレン)で精製し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸[6-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]-ピリジン-3-イル]-アミド(109mg)を得た。APCI-mass;m/z391(M+H<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ;2.94(2H,t,J=4.7Hz), 4.22(2H,t,J=4.7Hz), 4.54(2H,d,J=6.0Hz), 6.9-7.4(7H,m), 7.6-7.8(2H,m), 8.18(1H,d,J=2.4Hz), 8.50(1H,d,J=4.1Hz), 9.71(1H,s)実施例 208 3-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)ピリジン・二塩酸塩(80mg)とピリジン(0.27ml)の塩化メチレン(5ml)中懸濁液にフルオレン-1-カルボニル-クロリド(75mg)の塩化メチレン(2ml)溶液を一滴ずつ加え、6 時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、炭酸水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25g,3% メタノール-塩化メチレン)で精製し、9H-フルオレン-1-カルボン酸[3,3'-ビピリジル 5-イルアミド(103mg)を得た。

ESI-mass; m/z 386 (M+Na<sup>+</sup>)<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ ; 4.24(2H,s), 7.3-7.5(2H,m), 7.5-7.7(2H,m), 7.83(1H,d,J=6.8Hz), 7.99(1H,d,J=6.5Hz), 8.1-8.2(2H,m), 8.57(1H,t,J=3.8Hz), 8.66(1H,dd,J=4.8Hz,1.5Hz), 8.72(1H,d,J=2.0Hz), 8.95(1H,d,J=2.0Hz), 9.03(1H,d,J=2.2Hz), 10.69(1H,s)  
 実施例 209 9H-フルオレン-1-カルボン酸(5-ヒドラジノカルボニル-ピリジン-3-イル)-アミド(0.37g)の n-ブタノール(15ml)溶液にメチルイソシアナート(79mg)と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(80 μl)を加え、その混合物を 120 deg C で 5 時間加熱した。溶媒を留去し、得られた残渣を水に加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し真空で乾燥し、9H-フルオレン-1-カルボン酸[5-(4-メチル-5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド(203mg)を得た。  
 APCI-mass; 400(m/z, [M+H]<sup>+</sup>)NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,d); 3.62(3H,s), 4.23(2H,s), 7.36-7.44(2H,m), 7.55-7.66(2H,m), 7.82(1H,d,J=7.0Hz), 8.00(1H,d,J=6.3Hz), 8.17(1H,d,J=7.0Hz), 8.61(1H,d,J=2.1Hz), 8.70(1H,d,J=1.9Hz), 9.13(1H,d,J=2.4Hz), 10.79(1H,s), 14.03(1H,br s)  
 実施例 210 9H-フルオレン-1-カルボン酸[5-(4-メチル-5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド(120mg)の酢酸(5ml)溶液に亜硝酸ナトリウム(83mg)の水(0.4ml)の溶液を加え、その混合物を 100 deg C で 1 時間加熱した。室温に冷却後、得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し真空で乾燥し、9H-フルオレン-1-カルボン酸[5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド(112mg)を得た。  
 APCI-mass; 368(m/z, [M+H]<sup>+</sup>)NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,d); 3.88(3H,s), 4.24(2H,s), 7.36-7.44(2H,m), 7.57-7.66(2H,m), 7.82(1H,d,J=7.1Hz), 8.00(1H,d,J=6.3Hz), 8.17(1H,d,J=7.1Hz), 8.71(1H,d,J=2.2Hz), 8.76(1H,d,J=1.9Hz), 8.95(1H,s), 9.16(1H,d,J=2.3Hz), 10.83(1H,s)  
 実施例 211 3-メチル-2-トリフルオロメチル-1H-インドール-7-カルボン酸(60mg)、6-(2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イルアミン(50mg)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(66mg)の塩化メチレン(3ml)溶液に 4-ジメチルアミノピリジン(15mg)を室温で加えた。室温で 48 時間攪拌後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、炭酸カリウム水溶液、食塩水で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して残渣を得、メタノールで粉砕し、3-メチル-2-トリフルオロメチル-1H-インドール-7-カルボン酸[6-(2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]アミド(43mg)を得た。  
 APCI-mass; 427(m/z, [M+H]<sup>+</sup>)NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,d); 2.32(3H,s), 2.43(3H,d,J=2.0Hz), 7.17(1H,d,J=8.8Hz), 7.23-7.40(2H,m), 7.51(1H,d,J=8.1Hz), 7.85-8.05(2H,m), 8.23-8.40(2H,m), 8.48(1H,d,J=2.5Hz), 10.58(1H,s), 11.46(1H,s)]

<DP N=0190><TXF FR=0001 HE=008 WI=152 LX=0300 LY=0300>【国際調査報告】<EMI

ID=000029 HE=212 WI=145 LX=0330 LY=0385><DP N=0191><EMI ID=000030 HE=212 WI=147

LX=0320 LY=0300><DP N=0192><EMI ID=000031 HE=212 WI=145 LX=0330 LY=0300><DP

N=0193><EMI ID=000032 HE=204 WI=137 LX=0370 LY=0300><DP N=0194><EMI ID=000033

HE=212 WI=147 LX=0320 LY=0300>